Universität Ulm
Medizinische Klinik und Poliklinik
Abteilung für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. von Wichert

THERAPIE DER OSTEOPOROSE BEI MORBUS CROHN- EINE RANDOMISIERTE LANGZEITSTUDIE ZUM VERGLEICH VON CALCIUM UND VITAMIN D ALLEINE ODER IN KOMBINATION MIT NATRIUMFLUORID ODER IBANDRONAT

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Katharina Herdt
geboren in Krasnoja Polana
2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD J. Klaus

2. Berichterstatter: PD P. Bernhardt

Tag der Promotion: 15.06.2012

Für meine Eltern, meine Großmutter und Andreas B.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1.0 Einleitung 1

1.1 Einführung 1

1.2 Morbus Crohn - Definition, Pathogenese, Prävalenz und klinische Merkmale 2

1.3 Osteoporose – Definition und Epidemiologie 3

1.4 Osteoporose und Morbus Crohn 5

1.5 Glukokortikoide und Osteoporose 5

1.6 Behandlung der Osteoporose 6

1.7 Fragestellung 7

2.0. Material und Methoden 8

2.1. Patientengut 8

2.2. Einschlusskriterien 8

2.3. Ausschlusskriterien 8

2.4. Randomisation 9

2.5. Studiendesign 11

2.6 Calcium und Vitamin D 13

2.7. Natriumfluorid 14

2.8. Ibandronat 14

2.9 Knochendichtemessung 15

2.10 Beurteilung der Frakturen: Röntgen und Quantitative Morphometrie 17

2.11 Crohn’s disease activity index 18

2.12 Laborparameter 20

2.13 Statistische Analyse 20

3.0 Ergebnisse 23

3.1 Charakterisierung des Patientenguts 23

3.2 Per-Protocol-Analyse 26
3.3 Knochendichte der LWS in der Per-Protocol-Analyse in den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ und ihr Vergleich 30
3.4 Knochendichte des Femurs in der Per-Protocol-Analyse in den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ und ihr Vergleich 34
3.5 Intention-to-treat-Analyse 34
3.6 Knochendichte der LWS in der Intention-to-treat-Analyse in den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ und ihr Vergleich 37
3.7 Knochendichte des Femurs in der Intention-to-treat-Analyse in den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$und $C_{0/1}$ und ihr Vergleich 38
3.8 Vorexistierende vertebrale Frakturen, Frakturinzidenzen, Osteopenie oder Osteoporose in der Intention-to-treat-Analyse 38
3.9 Klinischer Verlauf des Morbus Crohns und die Veränderung der Knochendichte 40
3.10 Calcium und Phosphathomöostase und die Veränderung der Knochendichte 41
3.11 Unerwünschte Ereignisse 44
4. Diskussion 45
5. Zusammenfassung 54
6. Literaturverzeichnis 56
Anhang 67
Danksagungen 68
Lebenslauf 69

Abkürzungsverzeichnis

BMD:	bone mineral density
BMC:	bone mineral content
BMI:	Body-Mass-Index
BSG:	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDAI:	Crohn's activity index
CED:	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP:	C-reaktives Protein
DEXA:	dual energy x-ray absorbtiometry
DVO:	Dachverband Osteologie e.V.
EVOS:	Europäische Studie zur vertebralen Osteoporose
Ha:	anteriore Höhe
Hm:	mediale Höhe
Hp:	posteriore Höhe
IL:	Interleukin
ITT:	Intention-to-treat-Analyse
i.v.:	intravenös
kV:	Kilovolt
LWS:	Lendenwirbelsäule
mSv:	Millisievert
-(OH):	Hydroxygruppe
PP:	Per-Protocol-Analyse
SD:	Standardabweichung
TNF:	Tumornekrosefaktor
WHO:	World Health Organisation

1.0 Einleitung

1.1 Einführung

Es ist bekannt, dass Menschen mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten (CED), insbesondere Patienten mit Morbus Crohn, ein erhöhtes Risiko haben, an Osteoporose zu erkranken [2, 16, 25, 58, 73].

Osteoporose ist mit einem erhöhten Risiko für Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen assoziiert [26, 28, 63, 83]. Das Frakturrisiko wird von demographischen, klinischen und genetischen Faktoren beeinflusst [104].

Die genaue Pathogenese für eine Morbus Crohn induzierte Osteoporose ist derzeit noch nicht geklärt, aber es scheint als seien die wichtigsten pathogenetischen Einflüsse Malabsorption, Glukokortikoidbehandlung, starke Inflammation, aufgrund der erhöhten Zytokinproduktion, und Hypogonadismus [39, 47]. Die Prävalenz für Osteoporose und Osteopenie liegt bei Morbus Crohn Patienten um 2-30% [6, 66, 98, 102, 111, 121] und betrifft sowohl Kinder als auch Erwachsene [100].

Es gibt viele Studien und Möglichkeiten für die Therapie der manifesten postmenopausalen Osteoporose [76, 109], die in der Behandlung der Osteoporose bei Morbus Crohn noch nicht etabliert sind. Die Verabreichung von Bisphosphonaten ist, bei der Therapie der manifesten postmenopausalen Osteoporose, eine bewährte Methode [75, 105]. Jedoch kann auch Natriumfluorid die Knochendichte erhöhen [44]. Die Reduzierung der Frakturhäufigkeit ist bei Natriumflouridgabe derzeit noch umstritten [67, 89, 96, 97]. Zudem konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Calcium und Vitamin D die Knochendichte bei Morbus Crohn Patienten erhöht [119].

Patienten mit einer Morbus Crohn zugrundeliegenden sekundären Osteoporose unterscheiden sich in vielen Aspekten von Patienten mit einer postmenopausalen Osteoporose. Zum Beispiel sind sie meist viel jünger, haben eine geringere Komorbidität und erhalten eine Glukokortikoidbehandlung [12, 100, 112].

Derzeit ist die Studienlage bezüglich einer Behandlungsstrategie für die Morbus Crohn induzierte Osteoporose sehr unbefriedigend. Daher führten wir eine randomisierte, prospektive Studie durch, in der wir die Langzeiteffektivität von drei verschiedenen Behandlungsmethoden bei Morbus Crohn Patienten, die unter einer reduzierten Knochendichte litten, untersuchten. Wir haben die Behandlung mit Calcium und Vitamin

D alleine, mit dem Zusatz von Natriumflourid oder dem Zusatz von Ibandronat, in Bezug auf die Knochendichte und Frakturrate miteinander verglichen.

1.2 Morbus Crohn – Definition, Pathogenese, Prävalenz und Klinische Merkmale

Morbus Crohn gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [113]. Charakteristisch ist der diskontinuierliche, segmentale Befall der Darmschleimhaut [9].
Es handelt sich um eine chronisch-granulomatöse Entzündung, die im ganzen Magen-Darm-Trakt auftreten kann [51]. Am häufigsten ist sie jedoch am terminalen Ileum zu finden.
Die genaue Äthiopathogenese und Risikofaktoren sind bisher noch nicht genau geklärt [51]. Jedoch kann man von einer multifaktoriellen Äthiopathogenese ausgehen. Neuste Studien zeigen, dass die Ursachen in der Genetik, bei bakteriellen Einflüssen, Umwelteinflüssen und bei der Dysregulation des Intestinalen Immunsystems liegen [21, 94].
Es wurden inzwischen mehrere Erbfaktoren entdeckt, die mit der Entstehung von Morbus Crohn in Verbindung gebracht werden können. Hierbei scheinen die Gene NOD2 (CARD15), IL23R (Chormosom 1p31), ATG16L1 und NELL1 eine wichtige Rolle zu spielen [15, 21, 42, 84, 90, 127].
Vieles deutet darauf hin, dass ein angeborener Defekt in der epithelialen Membran des Darms eine Rolle bei der Entstehung von Morbus Crohn spielt [23]. Defekte in der epithelialen Schutzbarriere sollen zu einem Anstieg der intestinalen Permeabilität und zu einer verminderten Expression von Defensinen führen und ermöglichen somit eine Adhärenz von Bakterien [23].
Das Risiko Morbus Crohn zu entwickeln, hängt auch von Umwelteinflüssen wie orale Kontrazeptiva [46], Appendektomien und Nikotinabusus ab [21, 46, 78].
Morbus Crohn wird derzeit als Autoimmunerkrankung der Darmschleimhaut bzw. als immun vermittelte Krankheit bezeichnet [124]. Es besteht eine gestörte Interaktion zwischen dem intestinalen Immunsystem, der natürlichen Darmflora und luminalen Antigenen [8]. Eines der Gründe für diese Einteilung, ist das gute Ansprechen der Krankheit auf die immunsystemhemmenden Medikamente Cortison und Azathioprin [87, 128].

Die höchste Prävalenz von Morbus Crohn Erkrankungen findet man in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), Großbritannien und Skandinavien. In Asien und Afrika ist die Prävalenz eher gering. Die Inzidenz und Prävalenz steigt in den USA und in West Europa stetig an. Die jährliche Inzidenz in den USA liegt bei 3-5 Menschen pro 100 000 Einwohner. Die Krankheit kann sowohl bei jungen Kindern als auch in einem fortgeschrittenen Alter auftreten. Jedoch besteht ein Erkrankungsgipfel in der 2. oder 3. Lebensdekade und ein weiterer, jedoch etwas kleinerer Erkrankungsgipfel in der 6. und 7. Lebensdekade. Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer. Menschen mit einer weißen Hautfarbe erkranken 2-3 mal häufiger als farbige Menschen. In den USA tritt Morbus Crohn bei der jüdischen Bevölkerung 3-5 mal häufiger auf als bei der nicht jüdischen Bevölkerung [10, 18, 41].

Die klinischen Merkmale bestehen in wiederkehrenden Episoden von Diarrhoe, krampfartigen Abdominalschmerzen und Fieber.
Zu den Komplikationen gehören Malabsorption, enteroenteritische, enterovesikale und perianale Fistelbildungen, abdominelle Abszesse, intestinale Strikturen oder Obstruktionen und das toxische Megacolon [10, 18, 28, 41, 45, 71]. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Carcinome [70] und Osteoporose [25, 49, 95] .

1.3 Osteoporose – Definition und Epidemiologie

Osteoporose ist eine Erkrankung des Knochens, welche gehäuft im höheren Alter auftritt [7, 20, 57]. Es ist die häufigste generalisierte Krankheit des Skelettsystems [7]. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Knochendichte, die durch den pathologischen Abbau von Knochensubstanz und –struktur hervorgerufen wird [93]. Das bedeutet, dass die Mikroarchitektur des Knochens pathologisch verändert und die Knochenmasse vermindert ist [3]. Dies führt zu einer erhöhten Frakturhäufigkeit, die das ganze Skelett betreffen kann [93].
Es reichen Bagatelltraumen aus, um Frakturen hervorzurufen [3, 31, 69]. Die häufigste Lokalisation von Frakturen betreffen die Wirbelsäule, die Hüfte und den distalen Unterarm [69].
Besonders die Wirbelkörperfrakturen erhöhen die Langzeitsterblichkeit, verursachen chronische Rückenschmerzen, induzieren Deformationen, Funktionsverlust und

vermindern die Lebensqualität der Patienten [93]. Zudem stellt die Osteoporose eine große Belastung für unser Gesundheitssystem dar [20, 34, 69].
Die genauen Ursachen und die Pathogenese für Osteoporose sind bis heute noch nicht ganz geklärt [85]. Hormonelle-, hereditäre-, entzündliche-, neoplastische- und Umweltfaktoren, wie Nikotinabusus, Immobilität und Untergewicht, sowie das Geschlecht und vorangegangene Frakturen werden jedoch als Risikofaktoren angesehen [7, 85, 108].

Bei der Diagnostik der Osteoporose ist die Darstellung der Knochendichte erforderlich. Hierfür ist die Dual X-ray absorptiometry (DEXA) das bevorzugte Verfahren. Die Knochendichte bzw. die „bone mineral density“ (BMD) wird in Form des T-Wertes oder Z-Wertes angegeben. Der T-Wert zeigt den Unterschied zwischen der Knochendichte des Patienten und der eines durchschnittlichen, gesunden 30-jährigen Menschen auf. Dieser Wert wird in Form der Standardabweichung von der Norm angegeben. Ein T-Wert von -1 Standardabweichung (SD) bedeutet, dass sich die Knochendichte des Patienten eine Standardabweichung unter dem des Durchschnittes befindet. Wenn der T-Wert weniger als -2 SD beträgt, bedeutet dies, dass die Knochendichte des Patienten, geringer als bei 95%, der im mittleren Alter gelegenen Menschen. Ist der T-Wert höher als -1 wird die Knochendichte als normal angesehen. Der Z-Wert vergleicht hingegen die Knochendichte des Patienten mit einer gesunden Kontrollpopulation.
Bei einem T-Wert unter -1 SD spricht man von Osteopenie und bei einem T-Wert unter -2,5 SD von Osteoporose [7, 60, 63].

Mehr als 200 Millionen Menschen weltweit leiden an Osteoporose [7]. Allein in Deutschland sind schätzungsweise 8 Millionen Menschen betroffen [32].
Unter den Frauen zwischen 50 bis 79 Jahren, liegt die jährliche Inzidenz der Wirbelkörperfrakturen bei 1%, bei den peripheren Frakturen bei 1,9%. Bei den Männern liegt die Inzidenz entsprechend bei 0,6% und 0,7%. Die Frakturrate steigt exponentiell mit dem Alter an. So liegt beispielsweise das 10-Jahres-Frakturrisiko einer 80-jährigen Frau bei 50% [7].

1.4 Osteoporose und Morbus Crohn

Viele Studien zeigen, dass Morbus Crohn eine Ursache für Osteoporose sein kann [25, 49, 58, 73, 95, 116]. Die Knochenmasse ist bei Erwachsenen und Kindern, die an Morbus Crohn erkrankt sind, erniedrigt und das Frakturrisiko erhöht [115].

Bereits bei der Erstdiagnose von Morbus Crohn zeigt sich, dass ca. 50% der Patienten eine Osteopenie und ca. 30% eine manifeste Osteoporose aufweisen [29].

Morbus Crohn Patienten weisen, im Vergleich zur Normalbevölkerung, ein 1,1 bis 1,3 fach erhöhtes Frakturrisiko auf [116]. Die Komplikationen, die besonders Wirbelkörperfrakturen hervorrufen können, sind oft irreversibel und stellen eine massive Einschränkung im Leben der Patienten dar [25, 119].

Derzeit gelten als Ursachen für die erniedrigte Knochenmasse bei Morbus Crohn Patienten der Mangel an Vitamin D, Malabsorption, die Behandlung mit Glukokoritkoiden, Hypogonadismus und der entzündliche Prozess selbst [86, 115]. Jedoch können drei Hauptfaktoren ausgemacht werden: die Schwere der Malabsorption, die Krankheitsaktiviät und die Steroidgabe [4, 77, 86].

Durch die gehäuften Durchfälle, können die Patienten nicht genügend notwendige Nährstoffe wie z.B. Vitamin D aufnehmen. Ca. 30-60% aller Patienten mit Morbus Crohn haben einen Vitamin D Mangel [4, 77, 86].

Eine hohe Krankheitsaktivität führt zu der Produktion von verschiedenen knochenkatabolen Zytokinen wie z.B. Tumor Nekrose Faktor (TNF) und Interleukin 1 (IL-1) und 6 (IL-6). Diese proinflammatorischen Zytokine stimulieren die Osteoklastenaktivität und somit die Knochenresorption [29, 86].

1.5 Glukokortikoide und Osteoporose

Obwohl Glukokortikoide derzeit eine der effektivsten Therapien bei der Behandlung von Morbus Crohn darstellen, ist die Langzeitgabe mit einem hohen Risiko von Osteoporose und Knochenfrakturen (25-50%) assoziiert [4, 38, 39, 77, 86] Glukokortikoide greifen in die intestinale Calciumresorption ein und erhöhen die Ausscheidung von Calcium und Phosphaten über die Nieren [29, 48, 80]. Die relative Hypercalciurie führt zu einer vermehrten Freisetzung von Parathormon und somit zur Knochenresorption [29]. Zudem greifen Glukokortikoide über Interleukin 6 in den Knochenstoffwechsel ein, fördern damit die Osteoklastenaktivität und hemmen die Osteoblastenaktivität [48, 80].

Es konnte in Studien ein signifikanter Knochenmassenverlust, auch bei nicht Morbus Crohn Patienten, beobachtet werden, wenn die tägliche Dosis an Prednisolon 7,5 mg überschritt. Die Wirbelsäule war davon besonders betroffen. Der Hauptverlust an Knochenmasse wurde in den ersten 6 Monaten beobachtet. Ein absoluter Knochenmassenverlust von 5% konnte im ersten Therapiejahr nachgewiesen werden und mit jedem weiteren Jahr weitere Knochenmassenverluste, die dann aber langsamer vonstatten gingen [29, 123].

1.6 Behandlung der Osteoporose

Die pharmakologische Therapie ist indiziert, wenn das 10-Jahres-Frakturrisiko größer als 30% ist. Laut den Dachverband Osteologie e.V.(DVO) Leitlinien sind folgende Medikamente gegen die postmenopausale Osteoporose indiziert: die Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat, der Östrogenrezeptor-Modulator Raloxifen und Strontium Ranelate [65]. Bei Männern sind bisher nur Alendronat, Risedronat und das Parathormon Teriparatid indiziert. All diese Medikamente senken die Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen um die Hälfte und von peripheren Frakturen um ein Drittel [7, 50, 93, 101]. Calcium- und Vitamin D-Gaben gelten als Basis der Osteoporosetherapie [7].

Der Stellenwert von anderen Wirkstoffen wie Natriumfluorid und Calcitonin ist in der Osteoporosetherapie bisher noch umstritten [7, 81].

Es gibt derzeit viele Studien und Leitlinien zur pharmakologischen Therapie der postmenopausalen Osteoporose [19]. Jedoch ist die Datenlage bezüglich der Therapie einer sekundären Osteoporose bei Morbus Crohn im Hinblick auf eine größere Patientenpopulation und einem längeren follow-up sehr unbefriedigend.

1.7 Fragestellung

Wir untersuchten im Rahmen einer randomisierten, prospektiven Studie die Langzeiteffektivität von drei verschiedenen Behandlungsmethoden bei Morbus Crohn Patienten, mit einer reduzierten Knochendichte. Wir haben die Behandlung mit Calcium und Vitamin D alleine mit dem Zusatz von Natriumflourid oder dem Zusatz von Ibandronat, in Bezug auf die Knochendichte und Frakturrate, miteinander verglichen.
Die Prüfgrößen waren die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen rechten Femurs und die Frakturrate insgesamt. Der Body-Mass-Index (BMI) und der Crohn's disease activity index (CDAI), als Surrogat-Marker für die Entzündungsaktivität und mehrere laborchemische Parameter zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels wurden ebenfalls untersucht.

2.0 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Es wurden 214 Patienten mit Morbus Crohn in die Studie aufgenommen. Die Aufnahme in die Studie erfolgte im Zeitraum von April 1998 und Februar 2004. Die Studie wurde in der Universitätsklinik Ulm durchgeführt.

2.2 Einschlusskriterien

In die Studien wurden Patienten mit Morbus Crohn aufgenommen. Bei allen Patienten war die Diagnose von Morbus Crohn schon vorher gestellt worden, basierend auf histologischen, edoskopischen, radiologischen oder klinischen Kriterien. Bei jedem Patient wurde im Rahmen einer routinemäßigen Knochendichtemessung, der Wirbelsäule und des proximalen rechten Femurs, eine reduzierte Knochendichte diagnostiziert. Es bestand bei jedem Patienten entweder eine Osteopenie oder eine Osteoporose der Wirbelsäule. Die Krankheitsaktivität des Morbus Crohns wurde anhand des „Crohn's disease activity index (CDAI) ermittelt [14]. Die kumulative Lebenszeit Steroiddosis wurde bestimmt und anhand von Prednisolon in Gramm angegeben. Der Ernährungsstatus wurde in Form des Body-Mass-Index angegeben (BMI).

2.3 Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten nach folgenden Kriterien aus der Studie ausgeschlossen: alle Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren, das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (das Serumkreatinin durfte nicht über 1,5 mg/dl liegen), ein bekannter primärer Hypo- oder Hyperparathyreoidismus, unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen, Morbus Bechterew, Morbus Paget des Knochens, jede bekannte Medikation z.B. eine vorangegangene Behandlung entweder mit Natriumfluorid oder Bisphosphonaten oder eine Behandlung mit Medikamenten, die die Knochenmasse reduzieren, außer Glukokortikoiden.

Keine der Patientinnen war schwanger und jede Patientin, die plante schwanger zu werden wurde ausgeschlossen.

2.4 Randomisation

Die Aufnahme und die Behandlung der Patienten, in der dreieinhalb Jahre langen Studie, sind in Abbildung 1 dargestellt (CONSORT-Diagramm).

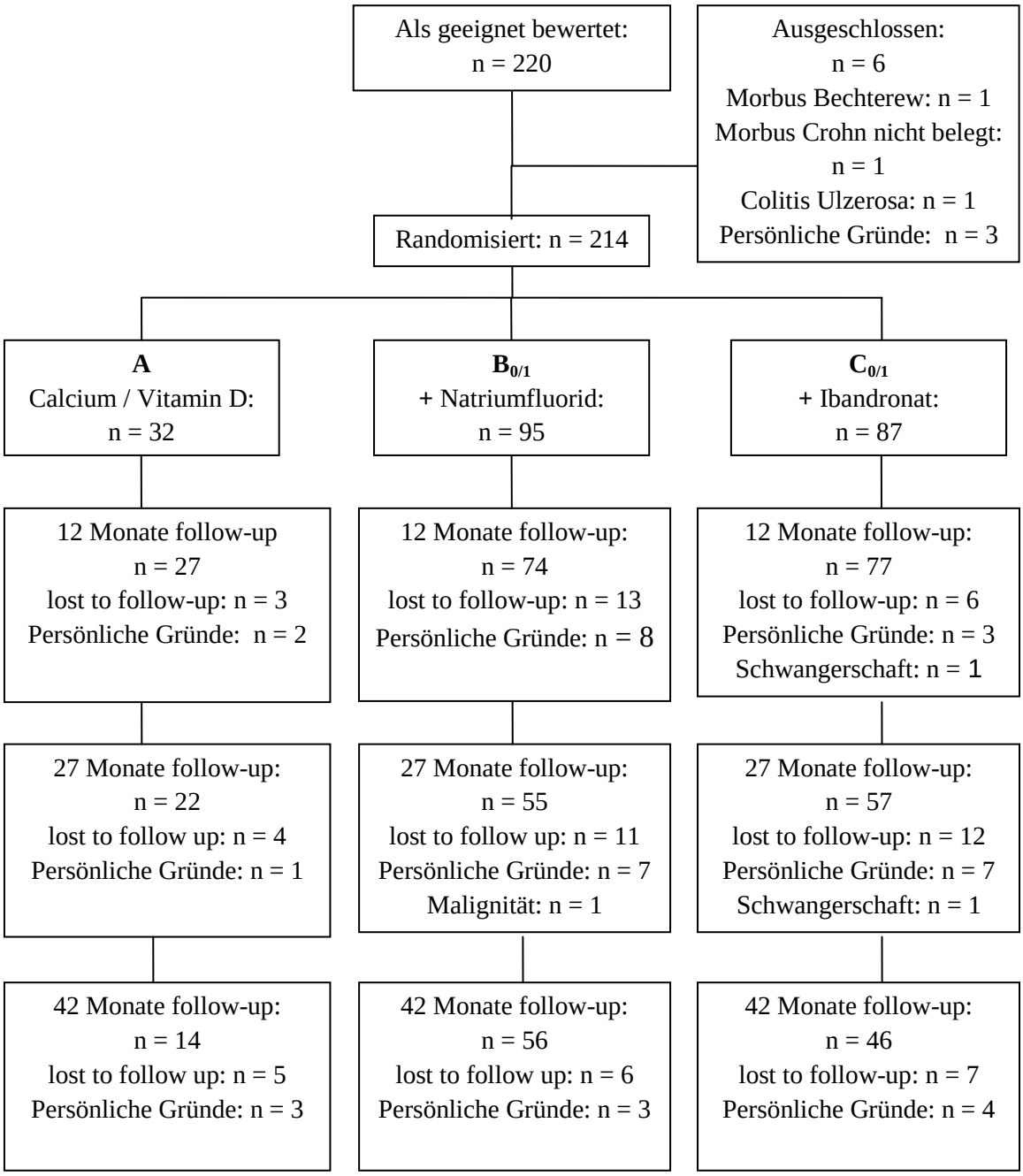

Abbildung 1: Aufnahme und Behandlung der Patienten in der Per-Protocol Analyse

n: Anzahl der Patienten. Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

Es wurden 214 Patienten randomisiert und den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ oder $C_{0/1}$ zugeordnet. Dabei wurden Patienten mit einer Osteopenie in der Lendenwirbelsäule (L1-L4) auf alle drei Behandlungsgruppen, A, B_0 und C_0, randomisiert. Patienten mit einer manifesten Osteoporose wurden nur zu den Behandlungsgruppen B_1 oder C_1 randomisiert.

Von den 214 Patienten hatten insgesamt 148 (69%) Patienten eine Osteopenie (T-Wert zwischen -1 und -2,5) und 66 (31%) Patienten hatten eine Osteoporose (T-Wert unter -2,5). 32 Patienten mit einer Osteopenie wurden der Behandlungsgruppe A zugeordnet und erhielten 1000 IE Colecalciferol und 800 mg Calcium Citrat täglich.
95 Patienten wurden der Behandlungsgruppe $B_{0/1}$ zugeordnet und erhielten täglich 1000 IE Colecalciferol, 800 mg Calcium Citrat und eine Zusatztherapie mit zwei Mal täglich 25 mg Natriumflourid. Von diesen 95 Patienten der Gruppe B wurden 62 (65%) osteopenische Patienten der Gruppe B_0 und 33 (35%) osteoporotische Patienten der Gruppe B_1 zugeordnet. 87 Patienten wurden der Behandlungsgruppe $C_{0/1}$ zugeordnet und erhielten 1000 IE Colecalciferol, 800 mg Calcium Citrat und eine Zusatztherapie mit 1mg Ibandronat, alle drei Monate intravenös. Von diesen 87 Patienen wurden 54 (62%) osteopenische Patienten zu der Gruppe C_0 und 33 (38%) osteoporotische Patienten der Gruppe C_1 zugeordnet.

2.5 Studiendesign

Zu Beginn der Studie wurde bei allen Teilnehmern, die die Kriterien erfüllt hatten, ein ausführliches Aufklärungsgespräch durchgeführt und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet. Danach erfolgte eine Knochendichtemessung der Wirbelsäule und des proximalen rechten Femurs mithilfe des DEXA Verfahrens. Anschließend wurde eine Röntgenaufnahme der Brust- und der Lendenwirbelsäule zum Nachweis bereits stattgefundener Wirbelkörperfrakturen gemacht. Dann wurde eine vollständige körperliche Untersuchung und eine ausführliche Anamnese durchgeführt, bei der der „Crohn's disease aktivity index" bestimmt wurde. Außerdem wurde eine Blutentnahme durchgeführt, bei der man mehrere laborchemische Werte, wie Leukozyten, Thrombozyten die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-Reaktive Protein (CRP), um die Entzündungsaktivität darstellen zu können, bestimmte. Desweiteren wurden mehrere Marker des Knochenmetabolismus bestimmt.
Die 214 Patienten wurden randomisiert und anhand der Knochendichte auf drei bzw. zwei Gruppen verteilt. Patienten mit einer Osteopenie wurden auf drei verschiedene Gruppen und Patienten mit einer Osteoporose auf zwei Gruppen randomisiert. Dies diente dem Zweck, dass Patienten mit einer Osteoporose immer mit einem der Zusatzmedikamente behandelt wurden.

Die einzelnen Behandlungsgruppen unterscheiden sich wie folgt:

Behandlungsgruppe A:

Basistherapie: 1000 IE Colecalciferol (Vigantoletten®, Merck, Darmstadt, Deutschland) /Tag
und 800 mg Calciumcitrat (Calcitrat®, Merckle, Ulm, Deutschland) / Tag

Zusatztherapie: keine

Behandlungsgruppe B $_{0/1}$:

Basistherapie: 1000 IE Colecalciferol (Vigantoletten®) / Tag
und 800 mg Calciumcitrat (Calcitrat®) / Tag

Zusatztherapie: 2 x 25 mg Natriumflourid (Nafril®) = 2 x 11,3 mg Fluorid

Behandlungsgruppe C $_{0/1}$:

Basistherapie: 1000 IE Colecalciferol (Vigantoletten®) / Tag
und 800 mg Calciumcitrat (Calcitrat®) / Tag

Zusatztherapie: 1 mg Ibandronat (Bondronat®, Roche, Basel, Schweiz) intravenös / alle 3 Monate

Patienten mit einer Osteopenie der Wirbelsäule, das heißt ein T-Wert unter -1 aber über -2,5, wurden zu den Gruppen A, B_0 oder C_0 randomisiert. Patienten mit einer Osteoporose der Wirbelsäule, also ein T-Wert unter -2,5, wurden zu den Gruppen B1 oder C1 randomisiert. Somit bedeutet die 0, dass die Patienten zur Osteopeniegruppe zugehörig sind und die 1 zur Osteoporosegruppe.

In Gruppe B wurde Natriumflourid 12 Monate lang täglich eingenommen, anschließend erfolgte eine drei Monate lange fluoridfreie Phase. Der zweite und dritte 12-Monatszyklus begann entsprechend am 15. und 30. Monat der Studienphase.
Die Therapiedauer betrug in allen drei Guppen dreieinhalb Jahre. Es wurden alle drei Monate ambulante Kontrollen durchgeführt, in der Laborparameter erhoben wurden. Nach

einem Jahr, zweieinviertel Jahren und dreieinhalb Jahren, also nach dem 12., 27. und 42. Monat, erfolgte eine weitere Knochendichtemessung der Wirbelsäule und des proximalen rechten Femurs, sowie eine konventionelle Röntgenaufnahme der Wirbelsäule zum Ausschluss neu aufgetretener Wirbelkörperfrakturen. Der zeitliche Ablauf der Studie sowie die Therapieschematas und die durchgeführten Untersuchungen sind in Abbildung 2 dargestellt.

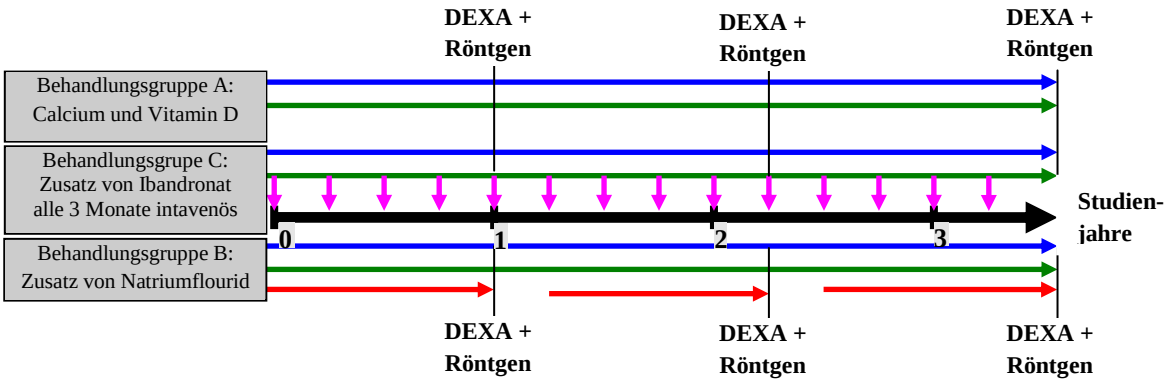

Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Studie sowie die Therapieschematas und die durchgeführten Untersuchungen

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

2.6 Calcium und Vitamin D

Charakteristika und Wirkmechanismus:

In unserer Studie wurden allen Patienten die selbe Menge an Calcium und Vitamin D verabreicht.

Die Patienten wurden täglich mit einer Menge von 800 mg Calciumcitrat, Calcitrat®, therapiert. Calcium vermindert die Knochenresorption durch die Reduktion des Parathormonspiegels.

Das eingesetzte Vitamin D Präparat Colecalciferol, Vigantoletten®, wurde in einer Dosis von 1000 IE, einmal täglich, verabreicht. Colecalciferol ist biologisch inaktiv und wird erst durch eine Hydroxylierung in Calcifediol (25-OH-D_3) und durch eine weitere Hydroxylierung in Calcitriol 1,25(OH) Vitamin D_3 biologisch aktiv.

Vitamin D steigert die Calcium Resorption im Darm und in der Niere. Dadurch steigt der gesamte Calciumserumspiegel im Körper an. Dies fördert die Knochenmineralisation.

Zudem fördert Vitamin D eine Phosphatresorption im Darm. Die Folge ist eine Förderung des Knochenumbaus. Es wird mehr Knochenmasse aufgebaut als abgebaut [59, 64, 72]

Nebenwirkungen:
Laut Hersteller sind als Nebenwirkungen Hypercalcämie und als Folge davon gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen, und bei Überdosierung eine Organcalcinose, in der Niere, bekannt [64].

2.7 Natriumfluorid

Charakteristika und Wirkmechanismus:
In der Behandlungsgruppe B wurde den Patienten zu Calcium und Vitamin D der Zusatz von 2 x 25 mg Natriumflourid, Nafril®, verabreicht. Diese Menge entspricht 2 x 11,3 mg Fluorid.
Flourid stimuliert den Knochenbau durch Stimulation der Osteoblasten. Die Folge ist eine positive Calcium-Knochenbilanz. Flourid wird an Stelle einer OH-Gruppe in das Appatit eingebaut. Es entstehen Flourappatitkristalle im Knochen, die stabiler sein sollen als Hydroxyapatitkristalle [30, 117].

Nebenwirkungen:
Als Nebenwirkungen sind häufig gastrointestinale Beschwerden und Gelenkschmerzen bekannt [64].

2.8 Ibandronat

Charakteristika, Wirkmechanismus und Pharmakokinetik:
In unserer Studie wurde in der Behandlungsgruppe C 1 mg Ibandronat, Bondronat®, Roche, Basel, Schweiz, alle drei Monate intravenös verabreicht.
Ibandronat gehört zu der Gruppe der Bisphosphonate. Bisphosphonate sind antiresorptive Substanzen. Sie hemmen Osteoklasten. Sie werden in die mineralisierte Knochenmatrix eingelagert und bei der Knochenresorption kontinuierlich freigesetzt. So wirken sie antiresorptiv [11, 22, 53, 114]. Die Halbwertszeit ist relativ kurz und beträgt zwischen 30

Minuten und mehreren Stunden. Aber durch die Aufnahme in den Knochen, beträgt die Körperhalbwertszeit mehrere Jahre. Circa 50% der applizierten Substanz wird in den Knochen eingebaut, der Rest wird unverändert renal eliminiert [53, 64].

Nebenwirkungen:
Bisphosphonate können eine Komplexbildung mit Calcium eingehen, aufgrund dessen kann es zu einer Hypocalcämie, Mineralisationsdefekten bis hin zur Osteomalazie kommen, vor allem bei hochdosierter Dauergabe. Neuere Studien weisen immer mehr auf eine bisphosphonatassoziierte Knochennekrose im Kieferbereich hin. Insbesondere bei intravenöser Applikation scheint das Risiko erhöht zu sein. Bei schneller intravenöser Gabe kann es zu einer Niereninsuffizienz führen. Zudem sind bei der oralen Verabreichung gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Ösophagitis und Ösophagusulzerationen bekannt [61, 64, 91].

2.9 Knochendichtemessung

In unserer Studie verwendeten wir die „dual energy x-ray absorptiometry“ (DEXA) Methode, um die Knochendichte zu bestimmen. Sie gilt derzeit als Goldstandard für die Diagnostik einer Osteoporose. Werden Hüfte und Wirbelsäule erfasst, nennt man dies eine zentrale DEXA. Das DEXA Verfahren beinhaltet nur eine geringe Strahlenbelastung für den Patienten und ist schnell und einfach durchzuführen, selbst wenn der Patient bettlägrig ist oder Probleme mit Mobilisation besitzt [60]. Obwohl die Strahlungsdauer und -belastung gering ist, liegt die Abweichung der Methode nur bei ca. 1-2%.
Dieses Verfahren ermöglicht Patienten mit einer Osteoporose oder Osteopenie frühzeitig zu erfassen, eine Therapie einzuleiten und den Verlauf der Krankheit zu kontrollieren [24].

Die DEXA-Methode funktioniert nach dem Prinzip der quantitativen digitalen Radiographie. In unserer Studie verwendeten wir den Hologic QDR-1000™ und erreichten eine Genauigkeit von 0,5% [55]. Dieses Gerät bestimmt den Knochenmineralgehalt in Gramm (BMC) und die Knochenmineraldichte in Gramm pro cm^2 (BMD). Das Gerät verwendet eine Röntgenstrahlung mit zwei verschiedenen Energiestufen. Zunächst wird mit einer Energie von 140 kV und anschließend mit einer Energie von 70 kV gemessen. Die Abweichung beträgt dabei ±5%.

Während der Patient gemessen wird, erfolgt eine Kalibrierung des Gerätes, indem eine Kalibrierscheibe, bei der der Mineralgehalt bekannt ist, in den Strahlengang vor dem Patienten eingelegt wird (Hologic X-Caliber QDR -1). In beiden Energiestufen misst ein Detektor die Absorption der Röntgenstrahlung durch die Kalibrierplatte und des Knochens. Ein Computer wertet die Messergebnisse aus, indem er das Weichteilgewebe subtrahiert. Diese Subtraktion wird möglich, weil die Messung in den zwei Energiestufen durchgeführt wird. Als Ergebnis entsteht ein Bild, indem nur die knöchernen Strukturen dargestellt werden. Das Gerät berechnet BMD und BMC (bone mineral content, Knochenmineralgehalt) des Patienten, mit Hilfe des Vergleichs der Absorption von Kalibrierplatte und Knochen.

Die Knochenmineraldichte wird in absoluten Werten (g/cm^2) und in Form des T-Wertes angeben. Der T-Wert beschreibt die Differenz zwischen gemessener Knochendichte und dem Mittelwert gesunder, geschlechtsgleicher, Erwachsener in Standardabweichung (SD). Laut der Definitionen der WHO (World Health Organisation) liegt eine Osteopenie vor, wenn die T-Werte zwischen -1 bis -2,5 SD liegen. Eine Osteoporose besteht, wenn der T-Wert mehr als -2.5 SD beträgt [1, 63].
Alle Aufnahmeparameter sind im Gerät fest einprogrammiert. Damit können exakte und gleichbleibende Messergebnisse gewährleistet werden. Schwankungen der Röhrenspannung werden durch ein internes Referenzsystem ausgeglichen und korrigiert. Die Strahlenbelastung für den Patienten ist sehr gering. Sie werden nur mit ca. 0,02-0,05 mSv bestrahlt. Dies entspricht einer zehn-fach geringeren Strahlung, als bei einem herkömmlichen Röntgenbild

In unserer Studie bestimmten wir mit Hilfe der DEXA Methode die Knochendichte der Lendenwirbel eins bis vier (L1-L4). Zudem wurde die Knochendichte des proximalen rechten Femurs an vier Lokalisationen gemessen: Collum ossis femoris, die Trochanter, Linea intertrochanterica und das Ward Dreieck. Der Durchschnitt wurde anhand der ersten drei Seiten erzielt.
Aus den Ergebnissen der Knochendichtemessung von L1-L4 wurde auch ein Durchschnitt bestimmt. Die Durchschnittswerte, betreffend Femur und Wirbelsäule, wurden für die Rechnung verwendet.

Wenn sich bei der Knochendichtemessung pathologische Veränderungen wie z.B. Aortensklerosen, Osteophyten oder Skoliosen aufzeigten, wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen (n=1).

In unserer Studie bestimmten wir die Knochendichte der Patienten zu Beginn der Studie, nach einem Jahr, zweieinviertel Jahren und dreieinhalb Jahren.

2.10 Beurteilung der Frakturen: Röntgen und Quantitative Morphometrie

Zur Beurteilung der Prävalenz und Inzidenz vertebraler Frakturen wurden konventionelle Röntgenverfahren der Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen aufgeführt. Es wurden Morphometrische Methoden entwickelt, um eine standardisierte Beurteilung von vertebralen Deformitäten durchführen zu können [35, 36, 82]. Die Benutzung einer festen prozentualen Reduktion bei der vertebralen Höhe ist die einfachste und die am meisten angewandte Methode, um vertebrale Deformitäten beurteilen zu können [17, 36]. In dieser Studie wurde die radiologische Beurteilung der Röntgenbilder und die quantitative Morphometrie der Wirbelkörper nach den Kriterien der Europäischen Studie zur vertebralen Osteoporose (EVOS) angewandt [36, 40]. Die quantitative Morphometrie wurde mittels einer sechs-Punkte-Digitalisierung ausgeführt, um die anteriore (Ha), mediale (Hm) und posteriore (Hp) Höhe der Wirbelkörper bestimmen zu können. Eine Wirbelkörperdeformität besteht dann, wenn mindestens ein Quotient (Ha/Hp, Hm/Hp, Hp/Hp) unter dem Sollwert liegt. In Abbildung 3 wird dies verdeutlicht.
Für jeden Wirbelköper, der als deformiert erachtet wurde, wurde eine radiologische Differentialdiagnostik bedacht, die auch die mögliche Ätiologien einschloss, wie z.B. Osteoporose, degenerative Ursachen, Traumen oder andere Ursachen. Die Differentialdiagnostik bewahrt vor einer Überbewertung der Prävalenz der osteoporotischen Frakturen, von Deformationen die anderen Ursprungs sind. Es ist seitdem bekannt, dass 45,9 % und 30,9 % der spinalen Deformitäten bei Männern und Frauen nicht osteoporotischen Ursprungs sind [56].

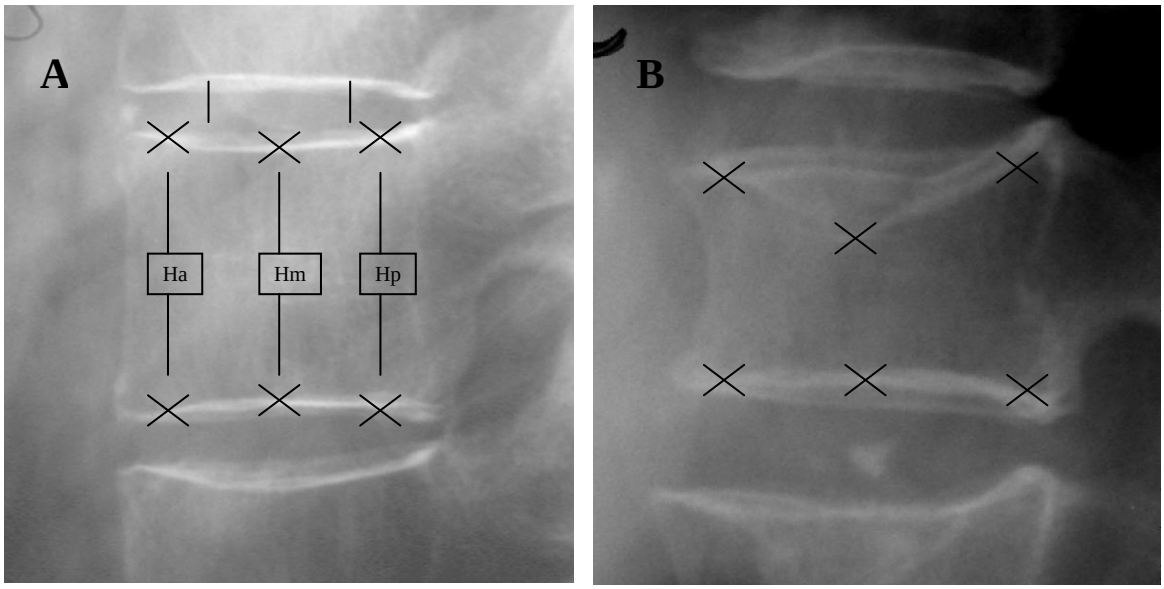

Abbildung 3: Höhenmessung mittels Quantitativer Morphometrie, mit der Nutzung einer sechs-Punkt-Digitalisierung, um die anteriore (Ha), mediale (Hm) und posteriore (Hp) Höhe des Wirbelkörpers zu bestimmen. A stellt einen normal geformten Wirbelkörper ohne Frakturen dar; B eine osteoporotische Fraktur mit einer konkaven Deformation

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

2.11 Crohn's disease activity index

Der Crohn's disease activity index (CDAI) wird eingesetzt um die Krankheitsaktivität von Morbus Crohn Patienten beurteilen zu können. Der Index setzt sich aus acht Elementen zusammen, die jeweils mit einem Faktor multipliziert und dann summiert werden. Die Komponenten des CDAI und ihre Wichtungsfaktoren sind wie folgt:

Tabelle 1: Kriterien des CDAI und Wichtungsfaktoren

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

	Wichtungsfaktor
Anzahl der ungeformten Stuhlgänge in den letzten 7 Tagen	2
Abdominelle Schmerzen (0=keine, 1=leicht, 2=mittel, 3=stark) als Summe der letzten 7 Tage	5
Subjektives Allgemeinbefinden (0=gut, 1=beeinträchtigt, 2=schlecht, 3=stark) als Summe der letzten 7 Tage	7
Auftreten von Komplikationen Es wird jeweils 1 Punkt für die folgenden Komplikationen addiert: Arthritis/Arthralgie Iritis/Uveitis Mucocutane Läsionen: Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Aphten Analleiden: Fissuren, Fisteln Externe Fisteln: vesical, vaginal, enteroenteritisch Fieber über 37,9 °C	20
Durchfallbehandlung (z.B. Loperamid)	30
Abdominelle Resistenz (0=nein, 2=fraglich, 5=sicher)	10
Abweichung des Hämatokrit von 47% bei Männern und 42% bei Frauen	6
Abweichung des Körpergewichts (1-Körpergewicht/Standardgewicht)	1

Eine Remission ist definiert bei Index Werten unter 150. Werte über 150 deuten auf eine höhere Krankheitsaktivität und ab 220 Punkten ist ein Schub definiert. Bei einem CDAI über 450 besteht eine sehr schwere Krankheitsaktivität und ein schwerer Schub liegt vor [14, 43].

Wir haben in unserer Studie den CDAI Wert 15 Mal erhoben, um den Verlauf der Krankheitsaktivität zu erfassen.

2.12 Laborparameter

Um den CDAI errechnen zu können, wurde der Hämatokrit der Patienten bestimmt. Desweiteren wurden Entzündungsparameter wie Leukozyten, Thrombozyten, die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-Reaktive Protein (CRP) bestimmt, damit der Verlauf der Entzündungsaktivität beurteilt werden konnte. Dies ist Standard bei der Verlaufskontrolle von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [106]. Bei der weiteren Labordiagnostik konzentrierten wir uns auf die Calcium und Phosphat Homöostase. Wir ermittelten die Höhe des Serumcalciums und -phosphates, sowie die Höhe des 25(OH) Vitamin D_3 und 1,25(OH) Vitamin D_3 im Serum und das Parathormon.

Diese Werte wurden bei jeder ambulanten Kontrolle alle drei Monate, somit insgesamt 15 Mal, erfasst.

2.13 Statistische Analyse

Das arithmetische Mittel:
Das arithmetische Mittel, auch Durchschnitt genannt, ist der Mittelwert, der als Quotient aus der Summe aller Beobachtungen und Anzahl der Beobachtungen definiert ist.
Durch Ausreißer einzelner Werte kann der Mittelwert stark beeinflusst werden.

Standardabweichung (SD):
Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streuung einzelner Werte um ihren Mittelwert. Sie wird als SD= $\sqrt{Varianz}$ berechnet.

Der Median:
Der Median, auch Zentralwert genannt, ist der Wert, der in der Mitte steht, wenn alle Beobachtungswerte der Größe nach geordnet sind. Er stellt einen Wert dar, der eine Verteilung, die von der Normalverteilung abweicht, in zwei gleich große Teile teilt. Im Gegensatz zum arithmetischen Mittel, hat der Median den Vorteil sich von Ausreißern kaum beeinflussen zu lassen.

Der Mann-Whitney-U-Test:

Der Mann-Whitney-U-Test, auch Wilcoxon-Mann-Whitney-Test genannt, ist ein parameterfreier, statistischer Test. Mit ihm lässt sich die Homogenität einer untersuchten Grundgesamtheit ermitteln. Es lässt sich die Signifikanz der Übereinstimmung zweier Testgruppen überprüfen, das heißt ob, zwei unabhängige Gruppen A und B zu der Selben Grundgesamtheit gehören. Der Test funktioniert einseitig oder zweiseitig. Bei dem einseitigen Test wird ermittelt, ob A>B oder A<B ist. Hingegen wird bei dem zweiseitigen Test geprüft, ob A=B ist.

Der Wilcoxon-Rangsummentest:

Der Wilcoxon-Rangsummentest ist ein parameterfreier Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier Stichproben. Er wird angewendet, wenn die Messwerte nicht normalverteilt sind oder die Varianzen der beiden Gruppen sich stark unterscheiden oder beides gegeben ist. Die Original-Messwerte werden durch entsprechende Rangplätze ersetzt, die sich bei Ordnung der Datenwerte der Größe nach ergeben.

Anstatt der Original-Messwerte werden die Rangwerte der erhobenen Daten miteinander verglichen. Im Grunde genommen prüft der Rangsummentest, ob die Zahl der Beobachtungen, die kleiner oder größer als der gemeinsame Median der beiden Variablen sind, in den beiden Gruppen verschieden ist.

In unserer Studie wurde der Rangsummentest genutzt, um den Effekt jeder einzelnen Therapie auf die Knochendichte und auf die Biochemischen Marker, jeweils nach 12, 27 und 42 Monaten nach Beginn der Studie, zu prüfen.

Studentsche t-Test:

Der Studentsche t-Test ist ein statistischer Hypothesentest, bei dem die Teststatistik einer Studentschen t-Verteilung folgt, wenn die Nullhypothese wahr ist. Die Studentsche t-Verteilung ist eine Wahrscheinlichkeitsverteilung, bei der der Mittelwert normalverteilter Daten nicht normalverteilt ist sondern t-verteilt, sofern die Varianz des Merkmals unbekannt ist und somit der Stichprobenvarianz geschätzt werden muss.

Der Studentsche t-Test gilt aber nur für normalverteilte Mengen, also Gaußverteilungen.

In unserer Studie haben wir den Studentschen t-Test verwendet, um Veränderungen bei Variablen in allen Feldern zu vergleichen.

Intention-to-treat-Analyse:
Die Intention-to-treat-Analyse ist ein Datenauswertungsprinzip, das bei kontrollierten, randomisierten, klinischen Studien eingesetzt wird. Prinzipiell wird bei einer bestimmten Therapie der Wirksamkeitsvergleich zwischen verschiedenen Wirkstoffen durchgeführt. Hierbei werden alle Patienten, die am Anfang der Studie in die verschiedenen Gruppen aufgenommen wurden, auch am Ende in der Ergebnisauswertung berücksichtigt. Selbst die Patienten, die während der laufenden Studie ausscheiden, werden in der Auswertung aufgenommen und in der Gruppe ausgewertet, zu der sie zugeteilt waren.
Eine Intention-to-treat-Analyse wurde in unserer Studie bei allen Patienten ausgeführt, die mindestens eine Knochendichtemessung mithilfe der DEXA-Methode erhalten hatten.

Per- Protocol-Analyse:
Die Per-Protocol-Analyse ist das Gegenstück zur Intention-to-treat-Analyse.
Bei der Per-Protocol Analyse werden die Daten der Patienten ausgewertet, die an der Studie in geplanter Form teilgenommen haben, also nicht ausgeschieden sind.

In unserer Studie wurden alle Ergebnisse mit ihren Standardabweichungen angegeben. Qualitative Variablen wurden als Häufigkeit (n) und in Prozent (%) angegeben. Desweiteren wurden zweiseitige Tests für die Errechnung der Signifikanz in allen statistischen Analysen durchgeführt und $p \leq 0{,}05$ wurde als statistisch signifikant erachtet. Für die statistische Analyse unserer Daten wurde Microsoft® Excel 2007 in Verbindung mit Winstat® 2007.1 angewandt.

3.0 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenguts

Die Charakteristika der Patienten, zu Studienbeginn, stellen sich wie in Tabelle 2 beschrieben dar:

Tabelle 2: Charakterisierung des Patientenguts

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder als Absolute Zahl und Prozentzahl (%) angegeben; n:Anzahl der Patienten; BMI: Body-Mass-Index (kg/m²); CDAI: Crohn's disease activity index, BMD: bone mineral density, Δ: Delta, T- und Z-Wert in Standardabweichung; *Intention-to-treat-Analyse (ITT), n = 178, follow-up beträgt mindestens 12 Monate. P-Wert: Gruppe **A** im Vergleich zu Gruppe $\mathbf{B_{0/1}}$, $^{\S}p < 0,05$; $^{\S\S}p< 0,025$; $^{\S\S\S}p< 0,01$; Gruppe **A** im Vergleich zu Gruppe $\mathbf{C_{0/1}}$, $^{\$}p < 0,05$; $^{\$\$}p< 0,025$; $^{\$\$\$}p< 0,01$.

	Gruppe A: Calcium/Vitamin D	**Gruppe B $_{0/1}$: mit dem Zusatz Natriumfluorid**	**Gruppe C $_{0/1}$: mit dem Zusatz Ibandronat**
Patientenanzahl	32	95	87
Frauen / Männer	14 / 18	45 / 50	44 / 43
Alter (Jahre)	32,87 ± 9,76	36,20 ± 13,11	38,18 ± 13,13
Krankheitsdauer (Jahre)	7,4 ± 1,7	9,5 ± 2,1	8,4 ± 1,9
Nikotinabusus	n = 13 (40,6%)	n = 36 (37,8%)	n = 30 (34,5%)
Laktoseintoleranz	n = 10 (31,3%)	n = 38 (39,9%)	n = 36 (41,4%)
Krankheitsausmaß:			
• Ileum betreffend	n = 11 (34,4%)	n = 30 (31,5%)	n = 36 (41,4%)
• Colon betreffend	n = 5 (15,6%)	n = 11 (11,6%)	n = 11 (12,6%)
• Ileum und Colon betreffend	n = 16 (50,0%)	n = 54 (56,7%)	n = 40 (46,0%)
Darmresektionen:			
• Keine	n = 18 (56,2%)	n = 60 (63,0%)	n = 50 (57,5%)
• Ileumresektion	n = 8 (25,0%)	n = 20 (21,0%)	n = 22 (25,2%)
• Colonresektion	n = 2 (6,2%)	n = 7 (7,5%)	n = 5 (5,8%)
• Ileum- und Colon resektion	n = 4 (12,6%)	n = 8 (8,5%)	n = 10 (11,5%)
Patienten mit einer Darmresektion, während der Studie	n = 4	n = 9	n = 8
Behandlung mit Glukokortikoiden			
• keine vorangegangene Behandlung	n = 3 (9,4%)	n = 9 (9,5%)	n = 9 (10,4%)
• Kumulative Dosis <10g	n = 22 (68,8%)	n = 53 (55,7%)	n = 52 (59,8%)
• Kumulative Dosis >10g	n = 7 (21,8%)	n = 33 (34,7%)	n = 26 (29,9%)
Körpergewicht (kg)	69,4 ± 15,51	63,51 ± 11,9	64,75 ± 14,33
Körpergröße (m)	171,76 ± 7,63	169,75 ± 8,9	169,75 ± 9,4
BMI (kg/m²)	23,54 ± 5,34	21,97 ± 3,38	22,32 ± 3,84
CDAI (Punkte)	141,5 ± 100,96	144,5 ± 96,67	132,97 ± 89,02
Δ T-Wert Wirbelsäule	-1,57 ± 0,31	-2,26 ± 0,75§	-2,34 ± 0,71$^{\$\$}$
Δ T-Wert Femur	-1,62 ± 0,76	-1,89 ± 0,88	-2,06 ± 0,94$^{\$\$}$
BMD Wirbelsäule (g/cm²)	0,9 ± 0,04	0,82 ± 0,09	0,81 ± 0,08$^{\$}$
BMD Femur (g/cm²)	0,82 ± 0,10	0,78 ± 0,14	0,77 ± 0,13
Vorexistierende vertebrale Frakturen*	6/22,2% aller Patienten mit n = 10 Frakturen	17/23,0% aller Patienten mit n = 29 Frakturen	23/29,9% aller Patienten mit n = 44 Frakturen

Die Gründe für einen Abbruch der Studie sind in Abbildung 1 aufgezeigt. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch in den drei Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ war die Nichtteilnahme am follow-up (67 Patienten, 31,3%) und persönliche Gründe (38 Patienten, 17,7%). Ein Patient wurde von der Studie aufgrund einer neu aufgetretenen Malignität (Hodenkarzinom) ausgeschlossen. Retrospektiv war der Tumor auf einer Bildgebung (MRT-Fistelbecken) vor Studieneinschluss zu sehen. Der Patient wurde stadiengerecht therapiert und ist bislang in der Tumornachsorge ohne Hinweis für ein Tumorrezidiv.

Tabelle 2 enthält alle klinischen Merkmale der 214 Patienten, die für diese dreieinhalb-jährige Langzeitstudie randomisiert wurden.
Patienten in Behandlungsgruppe A waren jünger als die Patienten in Behandlungsgruppe $B_{0/1}$ (p=0,3) und $C_{0/1}$ (p=0,06). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, zu Beginn der Studie, in Hinsicht auf den Body-Mass-Index (BMI) und den Crohn's disease activity index (CDAI). Wie in Tabelle 3 zu sehen ist, konnte ein leichter Anstieg des BMIs und eine Verbesserung des CDAIS in der dreieinhalb jährigen Studienzeit vermerkt werden. Jedoch gab es diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied in den einzelnen Behandlungsgruppen.

Tabelle 3: Ablauf der klinischen Merkmale während der dreieinhalb-jährigen Studienzeit

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben.
BMI: Body-Mass-Index (kg/m²); CDAI: Crohn's disease activity index.

	Gruppe A: Calcium / Vitamin D	**Gruppe $B_{0/1}$: Zusatz von Natriumfluorid**	**Gruppe $C_{0/1}$: Zusatz von Ibandronat**
BMI (Beginn der Studie)	23,54 ± 5,34	21,97 ± 3,38	22,12 ± 3,84
BMI (Ende der Studie)	25.79 ± 6,25	22,67 ± 4,33	22,64 ± 5,32
BMI Veränderung	+ 2,24 ± 7,47	+ 0,68 ± 4,82	+ 0,57 ± 6,8
CDAI (Beginn der Studie)	141,5 ± 101,96	144,5 ± 96,67	132,97 ± 89,02
CDAI (Ende der Studie)	125,64 ± 102,92	102,92 ± 102,22	134,32 ± 98,64
Durchschnitts CDAI	122.,28 ± 58,22	131,82 ± 74,1	135,98 ± 81,29

Aufgrund der Randomisationskriterien wurden nur Patienten mit einer Osteopenie zur Behandlungsgruppe A zugelassen. Deshalb war Behandlungsgruppe A kleiner und die Knochendichte zu Beginn der Studie, im Vergleich zu den Behandlungsgruppen $B_{0/1}$ oder $C_{0/}1$, höher. Der Unterschied in der Knochendichte des proximalen rechten Femurs war nur bei dem Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen A und $C_{0/1}$ statistisch signifikant.

3.2 Per-Protocol-Analyse

Von den 214 randomisierten Patienten schlossen 178 (82,2%) Patienten die Studie nach 12 Monaten bzw. das erste Jahr ab. 134 (62,6%) Patienten schlossen die Studie nach 27 Monaten bzw. das zweite Jahr ab. 106 (49,5%) Patienten schlossen die Studie nach 42 Monaten bzw. das dritte Jahr ab und konnten für die Per-protocol-Analyse verwendet werden. In der Behandlungsgruppe A schlossen 14 (43%) Patienten, in der Behandlungsgruppe $B_{0/1}$ 46 (48,4%) Patienten und in der Behandlungsgruppe $C_{0/1}$ 46 (52,8%) Patienten die Studie nach 42 Monaten bzw. die dreieinhalb jährige Studienzeit ab. Die Per-Protocol-Analyse der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen rechten Femurs sind in der Tabelle 4 veranschaulicht.

Tabelle 4: Per-Protocol-Analyse über die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen rechten Femurs während der dreieinhalb jährigen Studie.

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder als Absolute Zahl und Prozentzahl (%) angegeben. T- und Z-Wert in Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten, P-Werte in den Behandlungsgruppen Beginn der Studie bis 1. Jahr, 2. Jahr und 3. Jahr: Gruppe **A**, $^{\#}p < 0,05$; $^{\#\#}p< 0,025$; $^{\#\#\#}p< 0,01$; Gruppe $\mathbf{B_{0/1}}$, $^{\wedge}p < 0,05$; $^{\wedge\wedge}p< 0,025$; $^{\wedge\wedge\wedge}p< 0,01$; Gruppe $\mathbf{C_{0/1}}$, $^{\ddagger}p < 0,05$; $^{\ddagger\ddagger}p< 0,025$; $^{\ddagger\ddagger\ddagger}p< 0,01$; Vergleich der P-Werte in den Behandlungsgruppen: Gruppe **A** im Vergleich zu Gruppe $\mathbf{B_{0/1}}$: $^{\S}p < 0,05$; $^{\S\S}p< 0,025$; $^{\S\S\S}p< 0,01$; Gruppe **A** im Vergleich zu Gruppe $\mathbf{C_{0/1}}$, $^{\$}p < 0,05$; $^{\$\$}p< 0,025$; $^{\$\$\$}p< 0,01$; Gruppe $\mathbf{B_{0/1}}$ im Vergleich zu Gruppe $\mathbf{C_{0/1}}$, $^{\dagger}p < 0,05$; $^{\dagger\dagger}p< 0,025$; $^{\dagger\dagger\dagger}p<0,01$

Lendenwirbelsäule		**Beginn der Studie n = 214**	**1. Jahr n = 178 (83,2%)**	**2. Jahr n = 134 (62,6%)**	**3. Jahr n = 106 (49,5%)**
Gruppe A: Calcium / Vitamin D	n	32	27 (84,4%)	22 (68,6%)	14 (43,8%)
	T-Wert	-1,57 ± 0,31	-1,32 ± 0,42$^{\#\#\#}$	-1,21 ± 0,49$^{\#\#\#}$	-1,18 ± 0,36$^{\#\#\#}$
	Z-Wert	-1,4 ± 0,36	-1,15 ± 0,46	-1,04 ± 0,53	-0,94 ± 0,51
	Knochendichte (g/cm²)	0,9 ± 0,04	0,92 ± 0,05	0,94 ± 0,05	0,94 ± 0,04
Gruppe $B_{0/1}$: Zusatz von Natriumfluorid	n	95	74 (77,9%)	55 (57,8%)	46 (48,4%)
	T-Wert	-2,26 ± 0,75§	-2,06±0,84$^{\S\S\S,\wedge\wedge\wedge}$	-1.76 ± 1,01$^{\S,\wedge\wedge\wedge}$	-1,74± 0,95$^{\S,\wedge\wedge\wedge}$
	Z-Wert	-2,0 ± 0,75§	-1,75 ± 0,84§§	-1,5 ± 1,01§	-1,38 ± 0,99§
	Knochendichte (g/cm²)	0,82 ± 0,08	0,84 ± 0,09	0,87 ± 0,11	0,87 ± 0,11
Gruppe $C_{0/1}$: Zusatz von Ibandronat	n	87	77 (88,5%)	57 (65,5%)	46 (52,8%)
	T-Wert	-2,34 ± 0,71$^{\$\$\$}$	-2.09±0,78$^{\$\$\$,\ddagger\ddagger}$	-2,04±0,83$^{\$\$,\dagger,\ddagger\ddagger}$	-1,97±0,78$^{\$\$,\ddagger\ddagger\ddagger}$
	Z-Wert	-2,06 ± 0,73$^{\$\$\$}$	-1.81 ± 0,78$^{\$\$\$}$	-1,74 ± 0,82$^{\$\$}$	-1,62 ± 0,89$^{\$\$}$
	Knochendichte (g/cm²)	0,81 ± 0,08$^{\$}$	0,84 ± 0,08	0,85 ± 0,08	0,85 ± 0,08
Proximaler rechter Femur		**Beginn der Studie**	**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**
Gruppe A: Calcium / Vitamin D	T-Wert	-1,62 ± 0,76	-1,44 ± 0,77	-1,42 ± 0,72	-1,45 ± 1,13
	Z-Wert	-1,40 ± 0,78	-1,18 ± 0,79	-1,14 ± 0,72	-0,74 ± 1,13
	Knochendichte (g/cm²)	0,82 ± 0,10	0,84 ± 0,09	0,85 ± 0,08	0,87 ± 0,10
Gruppe $B_{0/1}$: Zusatz von Natriumfluorid	T-Wert	-1,87 ± 0,88	-1,86 ± 0,86	-1,85 ± 0,82	-1,71 ± 0,88
	Z-Wert	-1,57 ± 0,91	-1,57 ± 0,88	-1,48 ± 0,85	-1,33 ± 0,91
	Knochendichte (g/cm²)	0,78 ± 0,14	0,78 ± 0,12	0,78 ± 0,13	0,8 ± 0,13
Gruppe $C_{0/1}$: Zusatz von Ibandronat	T-Wert	-2,06 ± 0,94$^{\$\$\$}$	-2,04 ± 0,90	-2,03 ± 0,92	-2,12 ± 0,93
	Z-Wert	-1,70 ± 0,96	-1,62 ± 0,91	-1,56 ± 0,87	-1,72 ± 0,88
	Knochendichte (g/cm²)	0,81 ± 0,08	0,84 ± 0,08	0,85 ± 0,08	0,85 ± 0,08

Die Per-Protocol-Analyse über die Veränderung des T-Werts und der Knochendichte (in g/cm^2) der Lendenwirbelsäule ist in Tabelle 5 verdeutlicht. Hier werden die T-Werte und die Knochendichten der Lendenwirbelsäulen vom ersten, zweiten und dritten Jahr mit den dazugehörigen T-Werten und Knochendichten der Lendenwirbelsäulen mit den Ausgangswerten von Beginn der Studie, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, B oder C und einer Osteopenie oder Osteoporose, miteinander verglichen.

Tabelle 5: Per-Protocol-Analyse über die Veränderung des T-Werts und der Knochendichte der Lendenwirbelsäule. Vergleich des ersten., zweiten und dritten Jahres zu Beginn der Studie, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, B oder C und einer Osteopenie oder Osteoporose.

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder als Absolute Zahl und Prozentzahl (%) angegeben. T-Wert in Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten; Δ: delta; Knochendichte in g/cm^2

Alle Patienten		**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**
Gruppe A: Calcium / Vitamin D	Δ T-Wert	+ 0,28 ± 0,35	+ 0,33 ± 0,49	+ 0,43 ± 0,47
	Δ Knochendichte (g/cm²)	+0,03 ± 0,04	+0,04 ± 0,56	+0,04 ± 0,05
Gruppe $B_{0/1}$: Zusatz von Natriumfluorid	Δ T-Wert	+0,23 ± 0,37	+0,55 ± 0,80	+0,58 ± 0,60
	Δ Knochendichte (g/cm²)	+ 0,02 ± 0,04	+0,05 ± 0,07	+0,06 ± 0,07
Gruppe $C_{0/1}$: Zusatz von Ibandronat	Δ T-Wert	+0,25 ± 0,39	+0,42 ± 0,51	+0,43 ± 0,63
	Δ Knochendichte (g/cm²)	+0,02 ± 0,04	+0,05 ± 0,05	+0,05 ± 0,07
Patienten mit Osteopenie		**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**
Gruppe A: Calcium / Vitamin D	n (%)	27 (84,4%)	22 (68,8%)	14 (43,8%)
	Δ T-Wert	+ 0,28 ± 0,35	+ 0,33 ± 0,49	+ 0,43 ± 0,47
	Δ Knochendichte (g/cm²)	+0,03 ± 0,04	+0,04 ± 0,56	+0,04 ± 0,05
Gruppe B_0: Zusatz von Natriumfluorid	n	47 (75,8%)	36 (58,1%)	30 (48,4%)
	Δ T-Wert	+0,22 ± 0,33	+0,47 ± 0,60	+0,51 ± 0,44
	Δ Knochendichte (g/cm²)	+0,02 ± 0,04	+ 0,05 ± 0,01	+0,06 ± 0,05
Gruppe C_0: Zusatz von Ibandronat	n	49 (90,7%)	34 (63%)	27 (50%)
	Δ T-Wert	+0.22 ± 0.38	+0.41 ± 0.48	+0,36 ± 0,53
	Δ Knochendichte (gcm²)	+0,02 ± 0,04	+0,04 ± 0,05	+0,04 ± 0,06
Patienten mit Osteoporose		**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**
Gruppe B_1: Zusatz von Natriumfluorid	n	27 (81,8%)	19 (57,6%)	16 (48,5%)
	Δ T-Wert	+0,23 ± 0,43	+0,71 ± 1,05	+0,73 ± 0,82
	Δ Knochendichte (g/cm²)	0,02 ± 0,05	0,05 ± 0,07	+0,08 ± 0,9
Gruppe C_1: Zusatz von Ibandronat	n	28 (84,8%)	23 (69,7%)	19 (57,8%)
	Δ T-Wert	+0,3 ± 0,41	+0,43 ± 0,55	+0,51 ± 0,74
	Δ Knochendichte (g/cm²)	+0,04 ± 0,05	+0,05 ± 0,05	+0,06 ± 0,08

Die Per-Protocol-Analyse über die Veränderung des T-Werts und der Knochendichte des proximalen rechten Femurs ist in Tabelle 6 aufgeführt. Auch hier werden die T-Werte und die Knochendichten des proximalen rechten Femurs vom ersten, zweiten und dritten Jahr mit den dazugehörigen T-Werten und Knochendichten des proximalen rechten Femurs mit den Ausgangswerten von Beginn der Studie, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, B oder C, miteinander verglichen.

Tabelle 6: Per-Protocol-Analyse über die Veränderung des T-Werts und der Knochendichte des proximalen rechten Femurs. Vergleich des ersten, zweiten und dritten Jahres zu Beginn der Studie, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, B oder C.

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben. T-Wert in Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten; Δ: delta; Knochendichte in g/cm^2

Alle Patienten		**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**
Gruppe A:	Δ T-Wert	+0,13 ± 0,4	+0,12 ± 0,56	+0,12 ± 0,94
Calcium / Vitamin D	Δ Knochendichte (g/cm^2)	+0,02 ± 0,05	+0,02 ± 0,08	-0,08 ± 0,27
Gruppe $B_{0/1}$:	Δ T-Wert	-0,03 ± 0,59	+ 0,02 ± 0,56	+0,03 ± 0,6
Zusatz von Natriumfluorid	Δ Knochendichte (g/cm^2)	-0,02 ± 0,14	-0,004 ± 0,08	-0,04 ± 0,2
Gruppe $C_{0/1}$:	Δ T-Wert	+0,03 ± 0,52	+0,2 ± 0,64	+0,1 ± 0,58
Zusatz von Ibandronat	Δ Knochendichte (g/cm^2)	+0,01 ± 0,06	+0,03 ± 0,08	+0,01 ± 0,07

3.3 Knochendichte der LWS in der Per-Protocol-Analyse in den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$und ihr Vergleich

In den Behandlungsgruppen A und $B_{0/1}$ stieg die Knochendichte der Lendenwirbelsäule im ersten, zweiten und dritten Jahr der Studienphase kontinuierlich an. In der Behandlungsgruppe $C_{0/1}$ ist der höchste Knochendichteanstieg im ersten und zweiten Jahr zu vermerken. Dies ist in Abbildung 4 und 5 verdeutlicht.

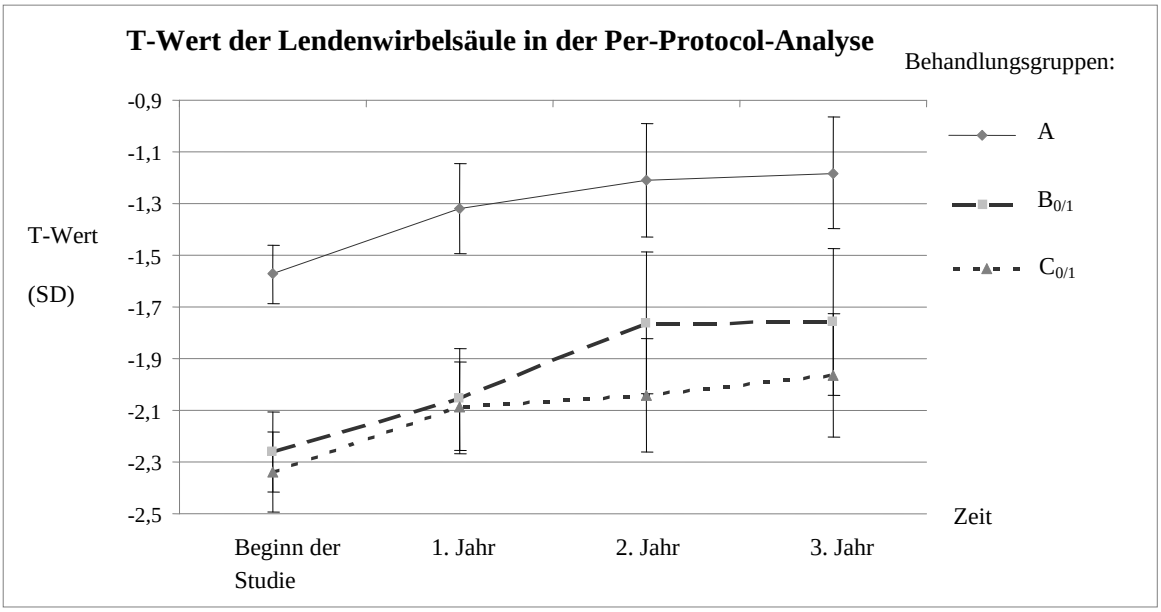

Abbildung 4: T-Wert der Lendenwirbelsäule in der Per-Protocol-Analyse

SD: Standardabweichung. Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

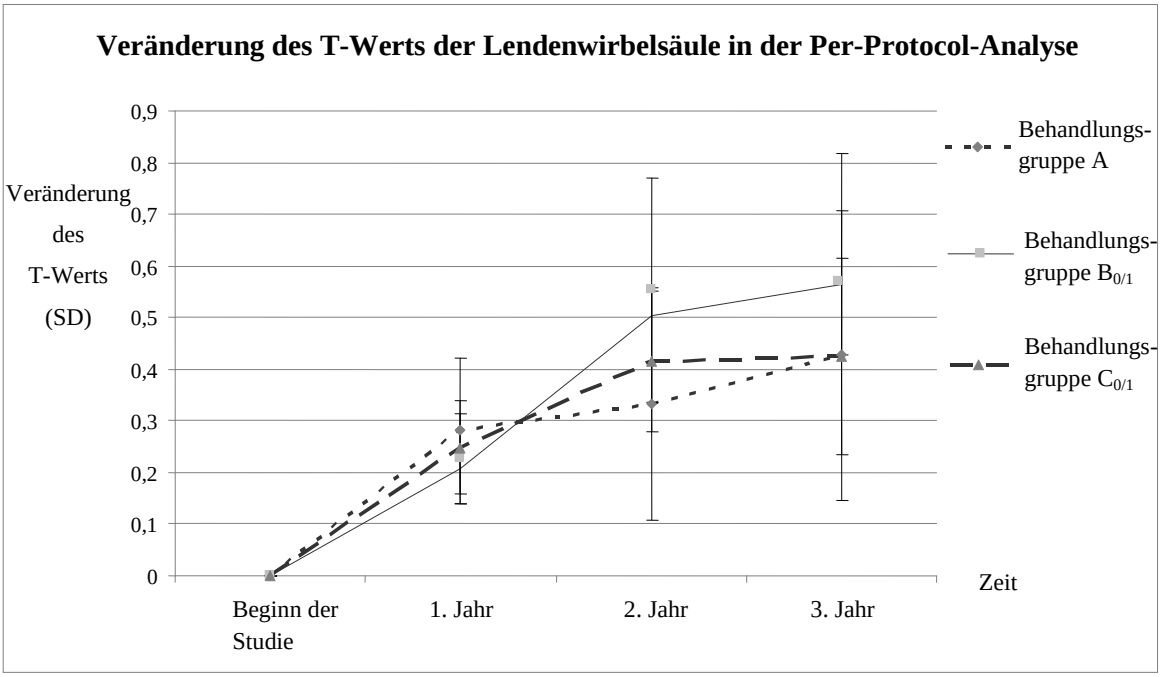

Abbildung 5: Veränderung des T-Werts der Lendenwirbelsäule in der Per-Protocol-Analyse

SD: Standardabweichung. Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

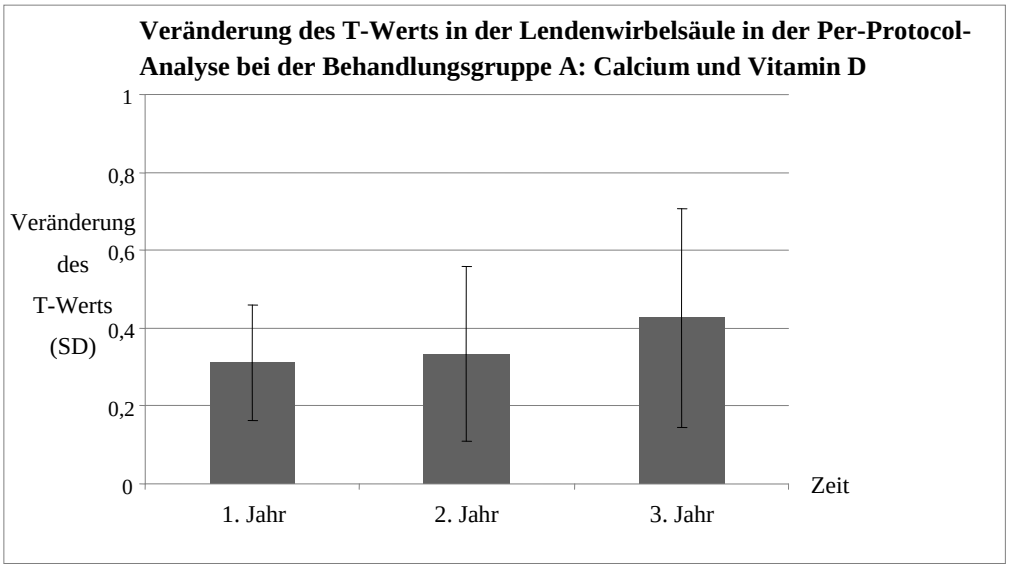

Abbildung 6: Veränderung des T-Werts in der Lendenwirbelsäule in der Per-Protocol-Analyse, bei der Behandlungsgruppe A: Calcium und Vitamin D in den Jahren 1-3.

SD: Standardabweichung. Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

Wenn man Patienten mit einer Osteopenie der Behandlungsgruppe B_0 mit Patienten mit einer Osteoporose der Behandlungsgruppe B_1 miteinander vergleicht, kann man eine Steigerung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule bei den Osteoporosepatienten erkennen, zumindest in den ersten zwei Jahren. Jedoch konnte hier keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Dies kann man in Tabelle 5 erkennen.

Wenn man Patienten mit einer Osteopenie, der Behandlungsgruppe $C_{0,}$ getrennt von den Patienten mit einer Osteoporose, der Behandlungsgruppe C_1, betrachtet, kann man nach dreieinhalb Jahren bei den Osteoporosepatienten eine stärkere Steigerung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule erkennen. Auch diese Aussage ist in Tabelle 5 erkenntlich.

Die Behandlungsgruppe A hatte im Vergleich zu Behandlungsgruppe $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ aufgrund der Randomisationskriterien eine signifikant höhere Knochendichte in der Lendenwirbelsäule im ersten, zweiten und dritten Jahr ($p<0,01$). Wenn man die Steigerung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule, in den drei Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1,}$ nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr, miteinander vergleicht, zeigt keine der drei Behandlungsgruppen einen überlegenden Effekt. Der Vergleich der Veränderung der Knochendichten von Gruppe $B_{0/1}$ mit Gruppe A ergab keinen signifikanten Unterschied. Auch beim Vergleich der Gruppe $C_{0/1}$ mit Gruppe A gab es keinen statistisch signifikanten

Unterschied. Dies ist in den Abbildungen 6,7 und 8 dargestellt und in Tabelle 4 und 5 erkennbar.

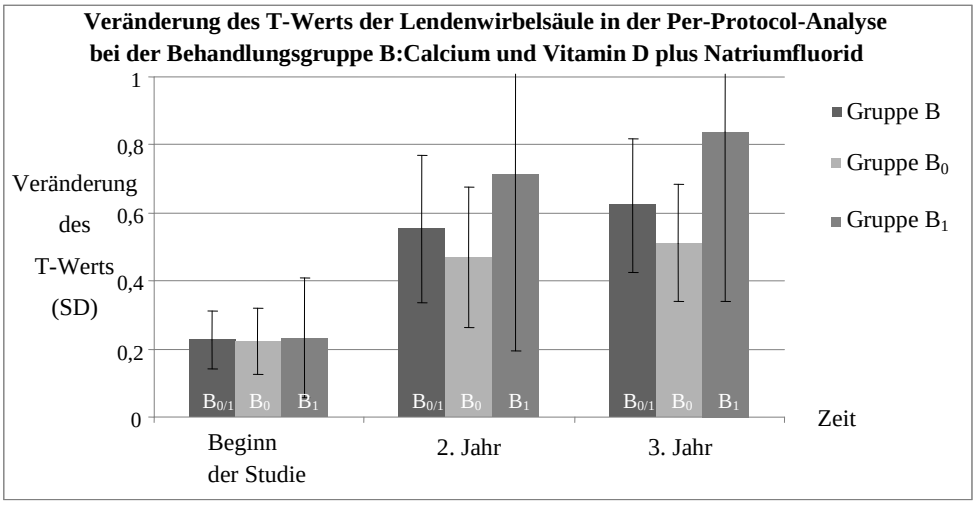

Abbildung 7: Veränderung des T-Werts der Lendenwirbelsäule in der Per-Protocol-Analyse bei der Behandlungsgruppe B: Calcium und Vitamin D plus Natriumfluorid

SD: Standardabweichung. Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

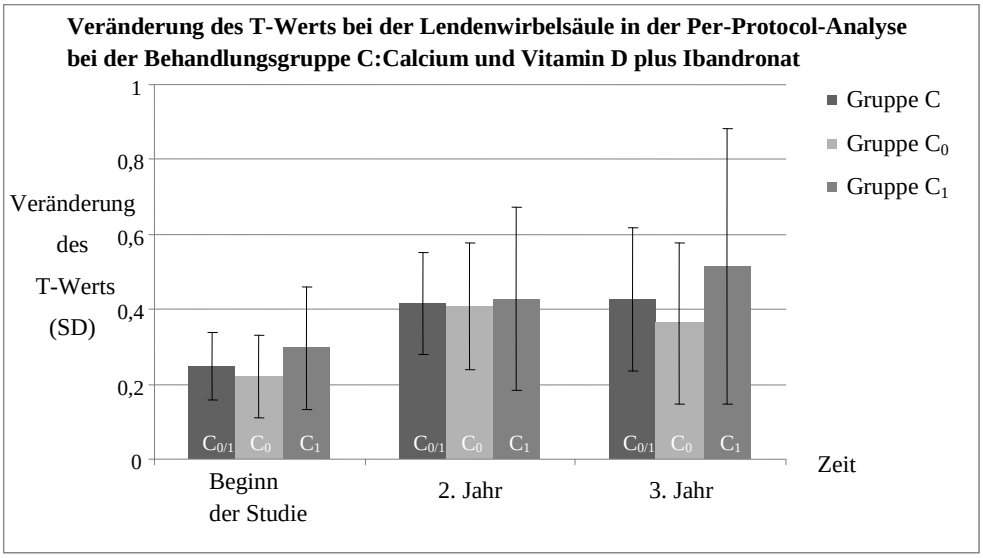

Abbildung 8: Veränderung des T-Wertes bei der Lendenwirbelsäule in der Per-Protocol-Analyse bei der Behandlungsgruppe C: Calcium und Vitamin D plus Ibandronat

SD: Standardabweichung. Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

3.4 Knochendichte des Femurs in der Per-Protocol-Analyse in den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ und ihr Vergleich

Auch hier hatte die Behandlungsgruppe A im Vergleich zu den Behandlungsgruppen $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$, im ersten, zweiten und dritten Jahr der Studienphase, aufgrund der Randomisationskriterien, eine signifikant höhere Knochendichte im proximalen rechten Femur ($p<0,01$). Dies ist in Tabelle 4 dargestellt.
Es gab in allen drei Behandlungsgruppen, während der ganzen Studiendauer von dreieinhalb Jahren, keine signifikante Veränderung der Knochendichte im proximalen rechten Femur. Zudem gab es in Bezug auf die Veränderung der Knochendichte im proximalen rechten Femur keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$, $C_{0/1}$ nach dem ersten, zweiten und dritten Studienjahr, weder in den Osteopeniegruppen (B_0 und C_0) noch in den Osteopeniegruppen (B_1 und C_1).

3.5 Intention-to-treat-Analyse

Die Intention-to-treat-Analyse wurde bei 178 (83,2%) Patienten, die das erste Jahr der Studie abgeschlossen haben, durchgeführt. In Behandlungsgruppe A haben 27 (84,4%) Patienten, in Behandlungsgruppe $B_{0/1}$ haben 74 (77,9%) Patienten und in Gruppe $C_{0/1}$ haben 77 (88,5%) Patienten das erste Jahr der Studie abgeschlossen. Die Intention-to-treat-Analyse über die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen rechten Femurs, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, B oder C, ist in Tabelle 7 veranschaulicht.

Tabelle 7: Intention-to-treat-Analyse über die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen rechten Femurs, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, B oder C.

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder als Absolute Zahl angegeben; n: Anzahl der Patienten; Knochendichte in g/cm2, Δ: delta , T- und Z-Wert in Standardabweichung; P-Werte in den Behandlungsgruppen zu Beginn der Studie bis Ende der Studie: Gruppe **A**, $^{\#}p < 0,05$; $^{\#\#}< 0,025$; $^{\#\#\#}p< 0,01$; Gruppe $\mathbf{B_{0/1}}$, $^{\wedge}p < 0,05$; $^{\wedge\wedge}p< 0,025$; $^{\wedge\wedge\wedge}p< 0,01$; Gruppe $\mathbf{C_{0/1}}$, $^{\ddagger}p < 0,05$; $^{\ddagger\ddagger}p< 0,025$; $^{\ddagger\ddagger\ddagger}p< 0,01$; Δ $\mathbf{B_0}$ im Vergleich zu $\mathbf{B_1}$, *p < 0,05.Vergleiche der P-Wert in den Behandlungsgruppen: Gruppe **A** im Vergleich zu Gruppe $\mathbf{B_{0/1}}$, $^{\S}p < 0,05$; $^{\S\S}p< 0,025$; $^{\S\S\S}p< 0,01$; Gruppe **A** im Vergleich zu Gruppe $\mathbf{C_{0/1}}$, $^{\$}p < 0,05$; $^{\$\$}p< 0,025$; $^{\$\$\$}p< 0,01$; Gruppe $\mathbf{B_{0/1}}$ im Vergleich zu Gruppe $\mathbf{C_{0/1}}$, $^{\dagger}p < 0,05$; $^{\dagger\dagger}p< 0,025$; $^{\dagger\dagger\dagger}p< 0,01$

Lendenwirbelsäule		**Beginn der Studie**	**Ende der Studie**	**Δ**
Gruppe A:	T-Wert	-1,57 ± 0,31	-1,20 ± 0,46$^{\#\#\#}$	+0,38 ± 0,46
Calcium / Vitamin D	Z-Wert	-1,42 ± 0,34	-1,02 ± 0,54	+0,40 ± 0,49
n = 27 Patienten	Knochendichte (g/cm²)	0,9 ± 0,04	0,94 ± 0,06	+0,04 ± 0,05
follow-up	(Jahre)		2,58 ± 1,0	
Gruppe $\mathbf{B_{0/1}}$:	T-Wert	-2,27 ± 0,75§§§	-1,8 ± 0,93$^{\S\S\S, \wedge\wedge\wedge}$	+0,47 ± 0,72
Zusatz von	Z-Wert	-2,01 ± 0,76	-1,5 ± 1,0	+0,51 ± 0,68
Natriumfluorid n = 74 Patienten	Knochendichte (g/cm²)	0,82 ± 0,09	0,86 ± 0,1	+0,05 ± 0,06
follow-up	(Jahre)		2,78 ± 1,0	
Gruppe $\mathbf{B_0}$:	T-Wert	-1,82 ± 0,40	-1,43 ± 0,62	+0,37 ± 0,5
Osteopenie	Z-Wert	-1,63 ± 0,50	-1,16 ± 0,81	+0,47 ± 0,65
Zusatz von				
Natriumfluorid	Knochendichte (g/cm²)	0,87 ± 0,05	0,91 ± 0,06	+0,04 ± 0,05
n = 47 Patienten				
follow-up	(Jahre)		2,92 ± 0,89	
Gruppe $\mathbf{B_1}$:	T-Wert	-3,09 ± 0,56	-2,43 ± 1,06	+0,66 ± 0,97*
Osteoporose	Z-Wert	-2,68 ± 0,66	-2,1 ± 1,03	+0,58 ± 0,70
Zusatz von				
Natriumfluorid	Knochendichte (g/cm²)	0,73 ± 0,07	0,78 ± 0,10	+0,04 ± 0,05
n = 27 Patienten				
follow-up	(Jahre)		2,53 ± 1,1	
Gruppe $\mathbf{C_{0/1}}$:	T-Wert	-2,34 ± 0,71$^{\$\$\$}$	-1,95± 0,81$^{\$\$\$, \ddagger\ddagger\ddagger}$	+0,39 ± 0,49
Zusatz von	Z-Wert	-2,09 ± 0,74	-1,63 ± 0,87	+0,46 ± 0,6
Ibandronat n = 76 Patienten	Knochendichte (g/cm²)	0,81 ± 0,08	0,86 ± 0,09	+0,05 ± 0,06
follow-up	(Jahre)		2,60 ± 1,1	

Fortsetzung der Tabelle 7 auf der nächsten Seite

Fortsetzung der Tabelle 7

Lendenwirbelsäule		**Beginn der Studie**	**Ende der Studie**	**Δ**
Gruppe C_0:	T-Wert	-1,91 ± 0,40	-1,56 ± 0,56	+0,35 ± 0,49
Osteopenie	Z-Wert	-1,7 ± 0,47	-1,27 ± 0,67	+0,43 ± 0,56
Zusatz von				
Ibandronat	Knochendichte (g/cm²)	0,86 ± 0,04	0,90 ± 0,66	+0,04 ± 0,05
n = 49 Patienten				
follow-up	(Jahre)		2,44 ± 1,17	
Gruppe C_1:	T-Wert	-3,11 ± 0,49	-2,65 ± 0,71	+0,46 ± 0,67
Osteoporose	Z-Wert	-2,81 ± 0,56	-2,28 ± 0,80	+0,53 ± 0,66
Zusatz von				
Ibandronat	Knochendichte (g/cm²)	0,73 ± 0,06	0,78 ± 0,08	+0,05 ± 0,08
n = 28 Patienten				
follow-up	(Jahre)		2,87 ± 0,09	
Proximaler rechter Femur		**Beginn der Studie**	**Ende der Studie**	**Δ**
Gruppe A:	T-Wert	-1,56 ± 0,74	-1,49 ± 0,96	+0,07 ± 0,63
Calcium / Vitamin D	Z-Wert	-1,33 ± 0,75	-1,05 ± 1,01	+0,28 ± 0,96
	Knochendichte (g/cm²)	0,82 ± 0,09	0,84 ± 0,10	+0,02 ± 0,06
Gruppe $B_{0/1}$:	T-Wert	-1,91 ± 0,88	-1,87 ± 0,76[§]	+0,04 ± 0,54
Zusatz von Natriumfluorid	Z-Wert	-1,62 ± 0,89	-1,5 ± 0,8	+0,12 ± 0,6
	Knochendichte (g/cm²)	0,78 ± 0,15	0,78 ± 0,11	+0,0 ± 0,08
Gruppe $C_{0/1}$:	T-Wert	-2,07 ± 0,93[$$$]	-2,0 ± 0,88[$$$]	+0,07 ± 0,58
Zusatz von Ibandronat	Z-Wert	-1,72 ± 0,96	-1,59 ± 0,79	+0,13 ± 0,61
	Knochendichte(g/cm^2)	0,77 ± 0,12	0,78 ± 0,12	+0,01 ± 0,07

3.6 Knochendichte der LWS in der Intention-to-treat-Analyse in den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$, $C_{0/1}$ und ihr Vergleich

Die Behandlungsgruppe A zeigte aufgrund der Randomisationskriterien eine signifikant höhere Knochendichte in der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu den Behandlungsgruppen $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ auf ($p<0,01$). Die Intention-to-treat- Analyse über die Knochendichte der Lendenwirbelsäule, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, B oder C, ist in Tabelle 7 veranschaulicht.

Wenn man den Anstieg der Knochendichte der Lendenwirbelsäule in den drei Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$, $C_{0/1}$ miteinander vergleicht, ist in der Intention-to-treat-Analyse ein signifikanter Anstieg der Knochendichte in der Behandlungsgruppe B_0 (Patienten mit einer Osteopenie) und in der Behandlungsgruppe B_1 zu erkennen. Der P-Wert liegt unter 0,05. In beiden Gruppen wurde zusätzlich zu Calcium und Vitamin D, Natriumfluorid gegeben. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 7 und in Abbildung 10 zu erkennen.

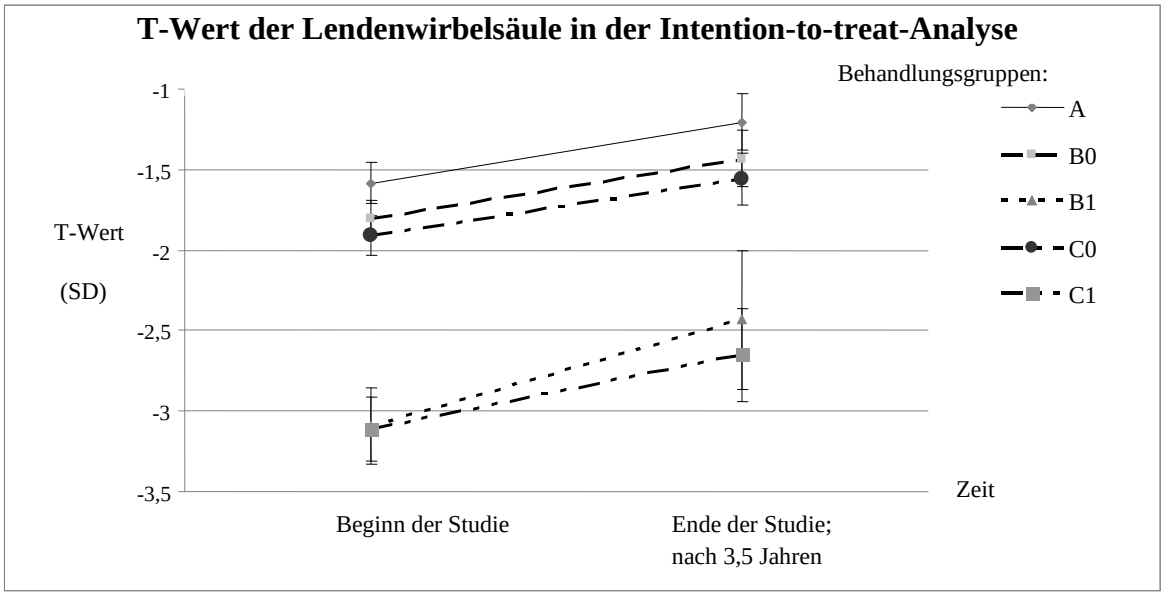

Abbildung 10: T- Wert der Lendenwirbelsäule zu Beginn der Studie und am Ende der Studie in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ oder $C_{0/1}$, in der Intention-to-treat-Analyse

SD: Standardabweichung. Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

3.7 Knochendichte des Femurs in der Intention-to-treat-Analyse in den Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ und ihr Vergleich

Wieder hatte die Behandlungsgruppe A im Vergleich zu den Behandlungsgruppen $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$, im ersten, zweiten und dritten Jahr der Studienphase, aufgrund der Randomisationskriterien, eine signifikant höhere Knochendichte im proximalen rechten Femur ($p<0,01$).

Es konnte keine weitere signifikante Veränderung bzw. Anstieg der Knochendichte im proximalen rechten Femur, am Ende der Studie, festgestellt werden, weder bei den Osteopeniegruppen B_0 und C_0, noch bei den Osteoporosegruppen B_1 und C_1. Dies ist in Tabelle 7 zu erkennen.

3.8 Vorexistierende vertebrale Frakturen, Frakturinzidenzen, Osteopenie oder Osteoporose in der Intention-to-treat-Analyse

Für die Bestimmung der prävalenten Frakturen und der Frakturinzidenz wurde das Patientengut der Intetion-to-treat-Auswertung analysiert. Das bedeutet, dass 178 (83,2%) der 214 randomisierten Patienten, die zumindest die ersten 12 Monate bzw. das erste Jahr der Studie abgeschlossen hatten, untersucht wurden.

Zu Beginn der Studie hatten von den 178 Patienten, 46 (25,8%) Patienten insgesamt 83 vertebrale Frakturen. Von den 123 Patienten, die unter einer Osteopenie litten, hatten 29 (23,6%) Patienten 56 vertebrale Frakturen. Bei den 55 Osteoporosepatienten, hatten 17 (30,9%) Patienten insgesamt 27 vertebrale Frakturen (Siehe in Tabelle 8).

Tabelle 8.: Vorexistierende vertebrale Frakturen und die Frakturrate in der dreieinhalb jährigen Studienphase, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ und in Abhängigkeit von Osteopenie und Osteoporose, in der Intention-to-treat-Analyse

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder als Absolute Zahl und Prozentzahl (%) angegeben. n= Anzahl der Patienten

LWS: Lendenwirbelsäule; Knochendichte in g/cm^2; Anzahl der Patienten mit neuen Fakturen in n/%; T-Wert in Standardabweichung

	Alle Patienten	**Gruppe A: Calcium / Vitamin D**	**Gruppe $B_{0/1}$: Zusatz von Natriumfluorid**	**Gruppe $C_{0/1}$: Zusatz von Ibandronat**
Anzahl der Patienten	n = 178	n = 27	n = 74	n = 77
Anzahl der Frakturen	83	10	29	44
Anzahl der Patienten mit neuen Frakturen	46 / 25,8%	6 / 22,2%	17 / 23,0%	23 / 29,9%
Neue Frakturen	2	0	2	0
T-Wert LWS	-2,20 ± 0,74	-1,57 ± 0,31	-2,27 ± 0,75	-2,34 ± 0,71
Knochendichte LWS	0,83 ± 0,08	0,90 ± 0,04	0,82 ± 0,09	0,81 ± 0,08
Jahre des follow-ups	2,67 ± 1,0	2,58 ± 1,0	2,78 ± 1,0	2,60 ± 1,1

	Alle Patienten mit Osteopenie	**Gruppe A: Calcium / Vitamin D**	**Gruppe B_0: Zusatz von Natriumfluorid**	**Gruppe C_0: Zusatz von Ibandronat**
Anzahl der Patienten	n = 123	n = 27	n = 47	n = 49
Anzahl der Frakturen	56	10	18	28
Anzahl der Patienten mit neuen Frakturen	29 / 23,6%	6 / 22,2%	9 / 19,2%	14 / 28,6%
Neue Frakturen	**1**	0	**1**	0
T-Wert LWS	-1,80 ± 0,34	-1,57 ± 0,31	-1,82 ± 0,40	-1,91 ± 0,04
Knochendichte LWS	0,87 ± 0,05	0,90 ± 0,04	0,87 ± 0,05	-0,86 ± 0,04
Jahre des follow-ups	2,65 ± 1,0	2,58 ± 1,0	2,92 ± 0,89	2,44 ± 1,17

	Alle Patienten mit Osteoporose		**Gruppe B_1: Zusatz von Natriumfluorid**	**Gruppe C_1: Zusatz von Ibandronat**
Anzahl der Patienten	n = 55		n = 27	n = 28
Anzahl der Frakturen	27		11	16
Anzahl der Patienten mit neuen Frakturen	17 / 30,9%		8 / 29,6%	9 / 32,1%
Neue Frakturen	**1**		**1**	0
T-Wert LWS	-3,10 ± 0,54		-3,09 ± 0,56	-3,11 ± 0,49
Knochendichte LWS	0,73 ± 0,06		0,73 ± 0,07	0,73 ± 0,06
Jahre des follow-ups	2,71 ± 1,0		2,53 ± 1,1	2,87 ± 0,09

Bei den 178 Patienten in der Intention-to-treat-Analyse konnten zwei vertebrale Frakturen während des 2,67 jährigen Studienfollow-ups vermerkt werden. Davon war eine vertebrale Fraktur in der Osteopeniegruppe B_0, das heißt bei einem Patienten der zusätzlich zu Calcium und Vitamin D Natriumfluorid erhalten hatte. Die andere Fraktur erlitt ein Patient aus der Osteoporosegruppe B_1, der auch als Zusatz Natriumfluorid erhalten hatte.
Es konnten keine anderen Frakturen, beispielsweise Hüft- oder Radiusfrakturen, traumatischer oder nichttraumatischer Genese, während der Studienphase festgestellt werden.

3.9 Klinischer Verlauf des Morbus Crohns und die Veränderung der Knochendichte

Von den 178 Patienten, die zumindest die ersten 12 Monate der Studienphase abgeschlossen hatten, wurden 110 (61,8%) Patienten mit systemischen Glukokortikoiden, mindestens einmal während der Studienphase, behandelt. Bei diesen Patienten unterschied sich die Veränderung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule und im proximalen rechten Femur nicht signifikant von den Patienten, die in dieser Studie keine systemischen Glukokortikoide erhalten hatten. Weder wenn man sie in den verschiedenen Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ miteinander verglich, noch wenn man sie innerhalb der Osteopeniegruppen B_0 und C_0, mit denen in den Osteoporosegruppen B_1 und C_1 verglich.
Während der dreieinhalb jährigen Studie fiel ein leichter Anstieg im BMI und eine Verbesserung des CDAIs auf. Innerhalb der drei Behandlungsgruppen gab es jedoch keinen statistisch relevanten Unterschied bezüglich dieses Anstiegs. Dies ist in Tabelle 3 zu erkennen.
Der Anstieg des BMI und der Abfall im CDAI korrelierte nicht mit den Veränderungen der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule und des proximalen rechten Femurs, weder im Vergleich innerhalb der drei Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$, noch im Vergleich von den Osteopeniegruppen B_0 und C_0 mit den Osteoporosegruppen B_1 und C_1.

3.10 Calcium- und Phosphathomöostase und die Veränderung der Knochendichte

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Laborchemischen Untersuchungen, die in dieser dreieinhalb jährigen Langzeitstudie erfasst wurden, aufgezeigt.

Tabelle 9: Ergebnisse der Laborchemischen Untersuchungen

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben.

‡p <0,05 (Beginn der Studie bis zum 2. Jahr); $^{\#}$p <0,05 (Beginn der Studie bis zum 1., 2. und 3. Jahr); †p <0,01 (Beginn der Studie bis zum 1., 2. Und 3. Jahr); CRP: C-reaktives Protein; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

		Gruppe A: Calcium / Vitamin D	**Gruppe $B_{0/1}$: Zusatz von Natriumfluorid**	**Gruppe $C_{0/1}$: Zusatz von Ibandronat**
Leukozyten/(Giga/l)	Beginn	9,45 ± 3,78	9,73 ± 3,31	9,0 ± 3,11
	1. Jahr	8,04 ± 2,79	8,37 ± 3,0	7,9 ± 2,84
	2. Jahr	9,38 ± 7,79	7,41 ± 3,56	8,0 ± 2,84
	3. Jahr	7,54 ± 2,45	7,83 ± 2,5	7,63 ±2,97
Hämatokrit (l/l)	Beginn	40,08 ± 4,88	39,25 ± 7,88	39,11 ± 6,52
	1. Jahr	35,93 ± 14,01	40,59 ± 4,59	40,64 ± 5,06
	2. Jahr	33,04 ± 17,63	38,40 ± 10,63	39,25 ± 9,1
	3. Jahr	35,72 ± 14,21	38,01 ± 10,47	37,97 ± 9,32
Thrombozyten (Giga/l)	Beginn	333,11 ±148.65	327,25 ±102.69	339,18 ± 125,80
	1. Jahr	323,2 ± 102,56	314,1 ± 195,39	331,78 ± 87,75
	2. Jahr	293,17 ± 70,61	304,56 ± 88,91	319,21 ± 82,53
	3. Jahr	301,53 ± 79,9	299,8 ± 107,85	338,4 ± 88,88
CRP (mg/dl)	Beginn	11,31 ± 9,94	13,2 ± 18,62	11,57 ± 13,06
	1. Jahr	13,28 ± 16,83	8,39 ± 9,07	11,1 ± 25,12
	2. Jahr	5,94 ± 4,08‡	9,44 ± 11,39	8,87 ± 9,96
	3. Jahr	7,64 ± 7,65	12,31 ± 28,51	9,14 ± 16,24
BSG 1h/2h (mm)	Beginn	19,95 ± 13,48	19,16 ± 14,78	23,2 ± 19,69
	1. Jahr	19,32 ± 12,97	19,52 ± 13,78	19,16 ± 15,25
	2. Jahr	17,72 ± 13,86	20,22 ± 15,42	20,19 ± 16,41
	3. Jahr	18,57 ± 16,2	19,17 ± 18,72	19,33 ± 19,7
Calcium (mmol/l)	Beginn	2,36 ± 0,29	2,32 ± 0,1	2,34 ± 0,14
	1. Jahr	2,32 ± 0,07	2,32 ± 0,1	2,31 ± 0,11
	2. Jahr	2,34 ± 0,08	2,31 ± 0,11	2,3 ±0,09
	3. Jahr	2,32 ± 0,18	2,33 ± 0,09	2,35 ± 0,19
Phosphat (mmol/l)	Beginn	1,02± 0,2	1,01 ± 0,21	1,1 ± 0,26
	1. Jahr	0,95 ± 0,18	1,04 ± 0,19	0,99 ± 0,21
	2. Jahr	0,99 ± 0,15	1,01 ± 0,16	1,01 ± 0,27
	3. Jahr	1,0 ± 0,17	1,04 ± 0,15	1,0 ± 0,13
Parathormon (pg/ml)	Beginn	34,14 ± 14,37	39,05 ± 17,4	39,0 ± 18,01
	1. Jahr	34,22 ± 14,63	35,06 ± 16,07	32,04 ± 13,72$^{\#}$
	2. Jahr	35,43 ± 20,57	30,2 ± 13,95$^{\#}$	36,04 ± 16,76
	3. Jahr	35,47 ± 18,86	28,31 ± 14,40$^{\#}$	34,43 ± 19,31$^{\#}$
25(OH)Vitamin D_3 (ng/ml)	Beginn	21,29 ± 12,81	23,75 ± 15,16	24,48 ± 11,33
	1. Jahr	30,68 ± 9,84†	31,79 ± 11,49†	31,84 ± 10,91†
	2. Jahr	30,75 ± 8,69†	31,19 ± 12,28†	30,32 ± 8,79†
	3. Jahr	30,18 ± 6,95†	34,57 ± 10,91†	29,88 ± 14,45†
$1,25(OH)_2$Vitamin D_3 (ng/ml)	Beginn	48,64 ± 15,3	49,93 ± 23,64	46,85 ± 16,77†
	1. Jahr	56,65 ± 15,08	49,51 ± 16,32	43.02 ± 11,28
	2. Jahr	51,69 ± 10,9	45,86 ± 13,19	46,12 ± 14,31
	3. Jahr	51,55 ± 15,45	56,71 ± 20,36	43,21 ± 18,03

Im Vergleich der Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ war bezüglich der Entzündungsparameter Leukozyten, Thrombozyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Auch konnte hierbei kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Osteopeniegruppen B_0 und C_0 mit den Osteoporosegruppen B_1 und C_1 ermittelt werden.

Bei unserer Fokussierung auf die Calcium- und Phosphathomöostase eruierten wir das Serumcalcium, die Phosphatspiegel, die 25(OH) Vitamin D_3- und 1,25(OH) Vitamin D_3-Serumspiegel und die Parathormonserumspiegel.

Die 25(OH) Vitamin D_3-Serumspiegel sind in allen drei Behandlungsgruppen signifikant gestiegen, welches in Tabelle 9 zu erkennen ist. Die 1,25(OH) Vitamin D_3 Spiegel blieben konstant. In den Behandlungsgruppen $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$ konnte ein Abfall der Parathormonserumspiegel vermerkt werden. In Abbildung 11 ist der Verlauf des 25(OH) Vitamin D_3-Serumspiegels über die gesamte Studienphase hinweg dargestellt.

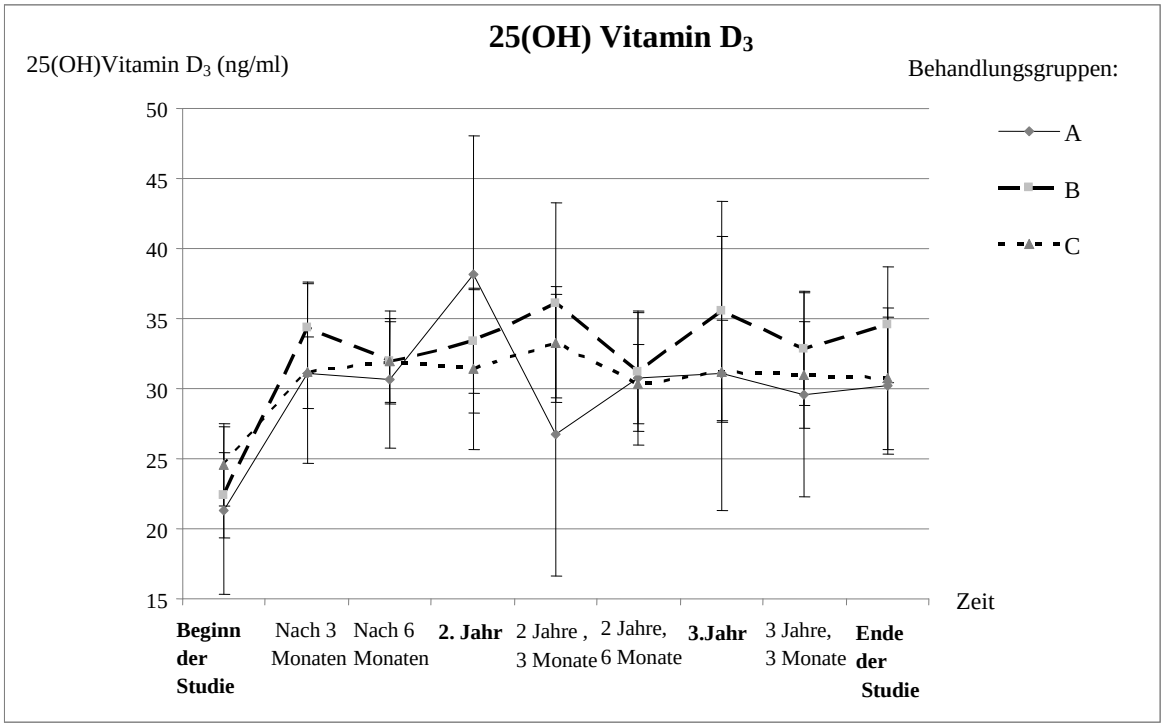

Abbildung 11: 25 (OH) Vitamin D_3 Serumspiegel (in ng/ml) in der dreieinhalb-jährigen Studienphase, in Abhängigkeit der Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$, oder $C_{0/1}$ in der Per-Protocol-Analyse

Alle Daten beziehen sich auf Morbus Crohn Patienten, die für diese Studie von April 1998 bis Februar 2004, in der Universitätsklinik Ulm untersucht worden sind.

Es konnte keine Korrelation zwischen irgendeinem Parameter der Calcium- und Phosphathomöostase und der Veränderung der Knochendichte im Lendenwirbelkörper oder proximalen rechten Femur festgestellt werden.

3.11 Unerwünschte Ereignisse

Es traten bei 52 (24,3%) Patienten unerwünschte Ereignisse ein. In Behandlungsgruppe A waren es 9 (4,2%) Patienten, in Behandlungsgruppe $B_{0/1}$ 23 (10,7%) Patienten und Behandlungsgruppe $C_{0/1}$ 20 (9,3%) Patienten. Die häufigsten dieser unerwünschten Ereignisse waren auf eine Verschlechterung im Krankheitsverlauf des Morbus Crohns zurückzuführen. 40 (18,7%) Patienten waren davon betroffen. Davon hatten 21 (9,8%) Patienten während der Studienphase eine Darmresektion.
Zwei weibliche Patientinnen, die zu der Ibandronatgruppe zugehörig waren, mussten während der Studienphase aufgrund von einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Ein männlicher Patient aus der Natriumfluoridgruppe musste aufgrund eines neu aufgetretenen Hodenkarzinoms aus der Studie ausgeschlossen werden. Dies ist in Abbildung 1 verdeutlicht.
Die Studienmedikation wurde im Allgemeinen von allen Patienten gut vertragen. Jedoch berichteten zehn Patienten, dass sie unverdaute Calciumtabletten in ihrem Stuhl vorfanden. vier Patienten berichteten, dass sie unverdaute Natriumfluoridtabletten in ihrem Stuhl vorfanden.
Zehn Patienten aus der Gruppe $C_{0/1}$ klagten über leichten und komplett rückläufigen Knochenschmerz, der im Durchschnitt unter zwei Stunden andauerte. Bei den Selben Patienten traten grippale Symptome nach der intravenösen Gabe von Ibandronat auf, die bei Bedarf mit Paracetamol (Acetaminophen) behandelt wurden.

4. Diskussion

Morbus Crohn ist eine Multisystemerkrankung, die durch eine chronische Darmentzündung charakterisiert ist. Die Folgen von dieser Multisystemerkrankung ist häufig eine erniedrigte Knochendichte und Osteoporose. Bei diesen Patienten ist die Prävalenz von Frakturen sehr hoch.

Betrachtet man alles bisherigen Publikationen, bezüglich der Therapie einer verminderten Knochendichte bei Morbus Crohn Patienten, stellt unsere Studie eine der ausgedehntesten Studien in diesem Bereich dar. Es wurden insgesamt 214 Morbus Crohn Patienten mit einer reduzierten Knochendichte (T-Wert unter -1) und einem maximalen follow-up von dreieinhalb Jahren, in die Studie eingeschlossen. Von dieser Patientenpopulation hatten 66 Patienten eine manifeste lumbale Osteoporose mit einem T-Wert unter -2,5 und ein Drittel der randomisierten Patienten zeigten bereits vertebrale Frakturen auf.
Das Ziel dieser dreieinhalb-jährigen randomisierten Langzeitstudie über die Therapie von Osteoporose bei Morbus Crohn, war der Vergleich der Effektivität von drei Behandlungsansätzen. Wir haben in Gruppe A ausschließlich Patienten mit Osteopenie Calcium und Vitamin D verabreicht. In Gruppe B wurden Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose mit Calcium, Vitamin D und dem osteoanabolischen Zusatz Natriumfluorid behandelt. In Gruppe C wurden Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose mit Calcium, Vitamin D und dem anti-resorptiven Zusatz Ibandronat, ein Bisphosphonat, behandelt. Diese drei Behandlungsgruppen wurden in Bezug auf die Knochendichte und der Inzidenz von Frakturen miteinander verglichen.

In unserer Studie stieg in allen drei Behandlungsgruppen A, B und C, während der dreieinhalb jährigen Studiendauer, die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule statistisch signifikant an. Dieser Effekt konnte in Gruppe A stetig beobachtet werden. In Gruppe B und C konnte in den ersten beiden Behandlungsjahren ein deutlicher Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule festgestellt werden. Nach dem zweiten Behandlungsjahr stieg die Knochendichte immer noch kontinuierlich an, aber die Geschwindigkeit war nicht so rasch wie in den ersten beiden Jahren.
Am Ende der dreieinhalb-jährigen Studie waren die Veränderungen der Knochendichten in allen drei Behandlungsgruppen miteinander vergleichbar. Behandlungsgruppe B, Calcium

und Vitamin D plus Natriumfluorid, und Behandlungsgruppe C, Calcium und Vitamin D plus Ibandronat, waren der alleinigen Calcium und Vitamin D Substitution in Gruppe A nicht überlegen.
Diese Ergebnisse können sowohl in der Per-Protocol-Analyse als auch in der Intention-to-treat-Analyse gesehen werden.

Aufgrund der Randomisationskriterien hatten die Patienten in Gruppe A zu Beginn der Studie im Vergleich zu den Behandlungsgruppen B und C eine signifikant höhere Knochendichte in der Lendenwirbelsäule ($p<0,01$). Aber der Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule bei Behandlungsgruppe A unterschied sich nicht vom Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule bei Behandlungsgruppe B und C:

In der Per-Protocol-Analyse lag der Anstieg der Knochendichte (T-Werte) in der Lendenwirbelsäule, bei Patienten die nur Calcium und Vitamin D erhielten (Behandlungsgruppe A), bei $+0,28 \pm 0,35$; $+0,33 \pm 0,49$ und $+0,43 \pm 0,47$. Diese T-Werte wurden jeweils im ersten, zweiten und dritten Studienjahr erhoben.

In der Per-Protocol-Analyse lag der Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule (T-Werte), bei Patienten die zu Calcium und Vitamin D zusätzlich Natriumfluorid (Behandlungsgruppe B) erhielten, bei $+0,23 \pm 0,37$; $+0,55 \pm 0,80$ und $+0,58 \pm 0,60$. Diese T-Werte wurden jeweils im ersten, zweiten und dritten Studienjahr erhoben.

In der Per-Protocol-Analyse lag der Anstieg der Knochendichte der Lendenwirbelsäule (T-Werte) bei den Patienten die Calcium und Vitamin D mit dem Zusatz von Ibandronat intravenös (Behandlungsgruppe C) erhielten, bei $+0,25 \pm 0.39$; $+0,42 \pm 0,51$ und $+0,43 \pm 0,63$. Diese T-Werte wurden jeweils im ersten, zweiten und dritten Studienjahr erhoben.

In der Intention-to-treat-Analyse betrug der Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule, bei Behandlungsgruppe A, von Beginn bis zum Ende der Studie $0,38 \pm 0,46$.

In der Intention-to-treat-Analyse betrug der Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule bei Behandlungsgruppe B von Beginn bis zum Ende der Studie $0,47 \pm 0,72$. Vergleicht man den Anstieg der Knochendichte der Lendenwirbelsäule in der

Osteopeniegruppe B_0 mit dem Anstieg der Knochendichte der Lendenwirbelsäule in der Osteoporosegruppe B_1, ist bei den Osteoporosepatienten in Gruppe B_1 ein signifikant stärkerer Anstieg der Knochendichte zu vermerken ($p<0,05$).

In der Intention-to-treat-Analyse betrug der Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule bei Behandlungsgruppe C von Beginn bis zum Ende der Studie 0,39 ± 0,49.
Dieser Anstieg ist vergleichbar zum Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule in der Behandlungsgruppe A. Aber der Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule in Behandlungsgruppe C unterscheidet sich nicht signifikant von der in Behandlungsgruppe B.

In den drei Behandlungsgruppen A, B und C gab es keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der klinischen Merkmale, dem leichten Anstieg des Body-Mass-Index (BMI) und der Verbesserung des „Crohn's disease activity Index" (CDAI), der hier als stellvertretender Marker für die Entzündungsaktivität des Morbus Crohns gilt. Dieser nicht signifikante Unterschied korreliert nicht mit den Veränderungen der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule und dem proximalen rechten Femur. Weder bei dem Vergleich der Behandlungsgruppen A, $B_{0/1}$ und $C_{0/1}$, noch bei dem Vergleich zwischen den Osteopeniegruppen B_0 und C_0 mit den Osteoporosegruppen B_1 und C_1.

Eine Aussage in Bezug auf die Prävention der Frakturrate kann nicht gemacht werden, da die Gesamtfrakturrate in dieser Studie zu gering war, um einen Unterschied in den einzelnen Gruppen aufzeigen zu können.

Es gab einige Probleme mit dem Studiendesign, die zu einer Beeinträchtigung der Ergebnisinterpretation führen könnten.
Diese Studie war weder placebokontrolliert noch verblindet und die Therapieabbruchsrate war hoch, insbesondere nach dem ersten Jahr.
Unglücklicherweise ist das Fehlen einer Placebogruppe ein Fehler in unserem Studiendesign. Man hätte zumindest eine Beobachtungsgruppe ohne jegliche Therapie einer reduzierten Knochendichte benötigt. Jedoch konnte diese Studie nicht als placebokontrollierte Studie laufen, da man es aus ethischen Gründen nicht verantworten konnte, Patienten mit einer bereits existierenden Knochendichteminderung, mit einem

Placebo zu behandeln oder sie ganz ohne Therapie zu beobachten. Man hätte damit den Gesundheitszustand des Patienten gefährdet[107]. Zudem war es auch nicht Ziel der Studie einen Effekt von Calcium und Vitamin D, Natriumfluorid und Ibandronat im Vergleich zu einem Placebo darzustellen. Es war vielmehr das Ziel den Vergleich dieser drei Behandlungsmethoden untereinander darzustellen und die Veränderung der Knochendichte in den drei Behandlungsgruppen zum Ausgangswert zu bestimmen.
Eine Verblindung war aufgrund der verschiedenen Arten der Medikamentensubstitution nicht möglich. Calcium, Vitamin D und Natriumfluorid wurden oral verabreicht, wohingegen die Ibandronatgabe alle drei Monate intravenös erfolgte. Der Aufwand diese Studie zu verblinden, wäre für unsere Klinik einfach zu groß gewesen.

Die Therapieabbruchsrate war besonders nach dem ersten Jahr sehr hoch. Nur 50% der Patienten beendeten die Studie. Dies könnte an der Struktur unseres Gesundheitssystems liegen. Die meisten Patienten suchen nur dann größere (Universitäts-)Kliniken auf, wenn ihr Haus- bzw. Facharzt sie bei schwerwiegenden Problemen dorthin überweist. Um dieses Problem zu bewältigen und um irreführende Ergebnisse zu vermeiden, führten wir die Intention-to-treat-Analyse durch, die keine Abweichung zu den Ergebnissen, innerhalb der Behandlungsgruppen und im Vergleich der einzelnen Gruppen, der Per-Protocol-Analyse, aufzeigte. Mit einer mittleren Beobachtungszeit von 2,65 Jahren hat unsere Studie auf diesem Gebiet, immernoch das längste follow-up.

Wir haben uns bezüglich des Bisphosphonats für eine intravenöse Verabreichungsform entschieden, da der Therapieerfolg in der Behandlung der Osteoporose, mithilfe von oralen Bisphosphonaten, auf die Compliance des Patienten angewiesen ist.
Zudem ist eine orale Verabreichungsform von Bisphosphonaten mit einer schlechten Absorption und oberen Gastrointestinalbeschwerden assoziiert, insbesondere bei Morbus Crohn Patienten. Diese Probleme erfordern ein kompliziertes und restriktives Dosierungsregime, welches zu einer schlechteren Compliance und Ausdauer führt [27, 125]. Eine gute Compliance ist mit einem reduzierten Frakturrisiko assoziiert [126]. Darüber hinaus bot es eine interessante Alternative für die ambulanten Patienten [92].
Als wir diese Studie planten, war Ibandronat das einzige Bisphosphonat, das als intravenöser Bolus sicher galt. Zu dieser Zeit sah die Studienlage so aus, dass eine intravenöse Applikation von 1 mg Ibandronat alle drei Monate, bei der Behandlung einer postmenopausalen Osteoporose, als sicher und auch als effektiv betrachtet wurde [110].

Dies ist der Grund warum wir uns für eine Behandlungsgruppe entschieden haben, die eine intravenöse Applikation von 1 mg Ibandronat alle drei Monate erhalten sollte.
Eine neuere Metaanalyse, die einen Zusammenhang zwischen der Dosis von Ibandronat, Veränderung der Knochendichte und der Frakturrate beschreibt, zeigte eine Steigerung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule und eine erniedrigte Frakturrate bei Steigerung der Ibandronatdosis. Diese Daten zeigen die Wirksamkeit von Ibandronat die Knochendichte zu steigern und die Frakturrate zu senken [99].
Bei unseren vorwiegend jungen Morbus Crohn Patienten ist der Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule, bei einer intravenösen Gabe von 1 mg Ibandronat, mit dem Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule bei postmenopausaler Osteoporose vergleichbar hoch, obwohl die Patienten mit einer postmenopausalen Osteoporose höhere Ibandronatdosen erhielten [37, 99].
In der Behandlungsgruppe mit Ibandronat sind keine Frakturen festgestellt worden. Die Studienmedikation wurde gut vertragen und es wurden keine Studienabbrüche mit der Ibandronatgabe assoziiert.
Zwei Patientinnen aus der Behandlungsgruppe C mussten wegen Schwangerschaft aus der Studie ausgeschlossen werden. Derzeit ist die allgemeine Lehrmeinung, dass Bisphosphonate bei Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert sind [64]. Obwohl in jüngster Zeit einige retrospektive Studien herauskamen, die über schwangere Patientinnen berichteten, die Bisphosphonate einnahmen und diese komplikationslos vertragen haben [54, 79], bleibt die Sachlage ob Bisphosphonate einen schädigenden Einfluss auf den Feten oder Embryo haben noch zu unerforscht [33]. Deshalb haben wir uns für einen Ausschluss der schwangeren Patientinnen entschieden.

Als wir diese Studie planten, war die Antwort auf die Frage, ob Natriumfluorid nicht nur die Knochendichte steigert sondern auch Frakturen vorbeugen kann noch offen. Basierend auf den Daten unserer Pilotstudie entschieden wir uns wieder für eine Behandlungsgruppe mit Natriumfluorid. In der aktuellen Studie war der Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule etwas geringer als in der Pilotstudie [120, 122]. In beiden Studien lag der Serumfluoridwirkspiegel zu Beginn, im sechsten und zwölften Monat bei 0,095-0,19 mg/L [88]. Nichtsdestotrotz kann der Unterschied auf die niedrigere Natriumfluoriddosis in der aktuellen Studie zurückgeführt werden. In der aktuellen Studie verabreichten wir 50 mg und in der vorangegangenen Pilotstudie 75 mg. Wir haben uns für die Dosis von 50 mg entschieden, aufgrund einer umfassenden Datenerhebung bei postmenopausalen Frauen,

bei der ebenfalls eine Dosis von 50 mg verwendet wurde und ein Anstieg der Knochendichte von 4-5% pro Jahr beschrieben worden ist [89]. Jedoch ist die Datenlage bezüglich Natriumfluorid und Frakturraten immer noch unbefriedigend und die Effektivität von Natriumfluorid auf die Vorbeugung von Frakturen bleibt kontrovers [89, 96].
Riggs beschreibt in einer Studie eine dreifach erhöhte Inzidenz von nichtvertebralen Frakturen unter Natriumfluorid, im Vergleich zu einem Placebo [89, 96].
Nichtsdestotrotz hat Rubin die Effektivität von langsam freisetzendem Natriumfluorid bei der Prävention von Wirbelkörperfrakturen, bei postmenopausaler Osteoporose, belegt [97]. Eine neuere Metaanalyse zeigt, dass eine niedrige Natriumfluoriddosis (unter 20 mg täglich) mit einer signifikanten Reduktion von vertebralen und nichtvertebralen Frakturen einhergeht [117].
In unserer Studie wurden unerwünschte Ereignisse wie gastrointestinale Beschwerden, die auf die Konversion von Natriumfluorid in Fluorwasserstoffsäure im Magen zurückzuführen sind, und Schmerzen in den unteren Extremitäten, die auf den Knochenumbau zurückzuführen sind, nicht beschrieben [97]. Es wurden in unserer Studie nur zwei vertebrale Frakturen in der Behandlungsgruppe mit Natriumfluorid diagnostiziert. Da sich das wissenschaftliche Interesse in diesem Themengebiet hauptsächlich auf Bisphosphonate richtet, bleibt die Frage der Effektivität von Natriumfluorid auf die Frakturrate unbeantwortet. Die Behandlung von Osteoporose mit Natriumfluorid ist in den meisten Ländern nicht anerkannt. Obwohl eine intermittierende Behandlung mit Natriumfluorid durchaus eine realisierbare Therapieoption bietet, ist sie derzeit aufgrund der fehlenden Langzeitstudien, als primäre oder sekundäre Therapie nicht empfohlen.

Bis zum heutigen Tag haben einige andere Studien die Behandlung von Osteoporose bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen evaluiert. Die meisten dieser Studien haben die Wirkung von oral verabreichten Bisphosphonaten untersucht. Keine dieser Studien konnte eine alleinige randomisierte Osteoporosegruppe vorweisen. Das angestrebte Ziel war in allen Studien die Steigerung der Knochendichte, jedoch wurde, im Gegensatz zu unserer Studie, die Senkung der Prävalenz und Inzidenz der Frakturrate nicht untersucht.

Haderslev untersuchte in einer zwölf-monatigen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie die Effektivität von einer täglichen Dosis von 10mg Alendronat. In dieser Studie beschreibt er einen signifikanten Anstieg der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu einem Placebo [52].

Siffledeen beschreibt eine randomisierte Studie, in der Etidronat in einer Dosis von 400 mg täglich für 14 Tage verabreicht wurde im Vergleich zu einer Gruppe, in der kein Etidronat gegeben wurde. Beide Gruppen erhielten den Zusatz einer täglichen Dosis von 500 mg Calcium und 400 IE Vitamin D über 76 Tage. Dieser Zyklus wurde acht Mal wiederholt über 24 Monate. Die Knochendichte stieg in beiden Gruppen, sowohl in der Etidronat- und der Nichtetidronatgruppe, signifikant an [103].

Nur eine Minderheit der Patienten, bei der die Erstdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt worden war, hatte optimale 25(OH) Vitamin D_3-Serumspiegel. 25(OH) Vitamin D_3 korreliert mit der Basalknochendichte in der Wirbelsäule, Hüfte und Gesamtskelett. Daher spielt die Optimierung des Vitamin D-Haushalts eine entscheidende Rolle in der Vorbeugung von Osteoporose bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [13, 66, 74].
Vogelsang verhinderte Knochendichteverluste bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mithilfe von Langzeitgaben von Vitamin D. Der Anstieg der Knochendichte war insbesondere häufig bei Patienten, die einen normalen 25(OH) Vitamin D_3-Spiegel hatten (68%). Wohingegen Knochendichteanstiege nur in 18% der Fälle, bei Patienten mit einem niedrigen 25(OH) Vitamin D_3-Spiegel, zu verzeichnen waren [118].

Bartram beschreibt einen Anstieg der Knochendichte, innerhalb eines Jahres, mit einer täglichen Dosis von 500 mg Calcium und 400 IE Vitamin D alleine oder mit einer monatlichen Infusion von 30 mg Pamidronat. Der Gewinn bezüglich der Knochendichte war in der Pamidronatgruppe etwas höher [5]. Diese Studie ist bisher die Einzige, die die Wirkung von intravenös verabreichtem Bisphosphonat, bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, in Bezug auf eine reduzierte Knochendichte in der Wirbelsäule und/oder im proximalen Femur (T-Wert unter -1) untersucht.

In all diesen Studien wurde mithilfe von Bisphosphonaten eine etwas bessere Knochendichtesteigerung als mit Calcium und Vitamin D alleine beschrieben. In unserer Studie wurden nur Patienten mit einer manifesten Osteoporose (T-Wert unter -2,5) im Lumbalbereich in die beiden Behandlungsgruppen, mit dem Zusatz von Natriumfluorid oder Ibandronat, randomisiert. In diesen beiden Behandlungsgruppen haben wir eine Steigerung der Knochendichte feststellen können.

Schlussfolgerung:

Unsere Studie über Morbus Crohn Patienten mit einer reduzierten Knochendichte (T-Wert <-1, welcher laut den WHO-Kriterien eine Osteopenie definiert [62]), belegte zum ersten Mal, dass die gut tolerierten, alleinigen Gaben von Calcium und Vitamin D nicht nur weitere Knochenmassenverluste verhinderte, sondern auch einen Anstieg der Knochendichte in der Wirbelsäule bewirkte. Desweiteren zeigten wir auf, dass der Zusatz (zu Calcium und Vitamin D) von Natriumfluorid und Ibandronat ebenfalls die Knochendichte steigert. Folglich kann gesagt werden, dass die drei Behandlungsformen Calcium und Vitamin D alleine oder mit dem Zusatz von Natriumfluorid oder Ibandronat wirksame Methoden sind die Knochendichte zu steigern.

Die Studienmedikation wurde in allen drei Behandlungsgruppen gut vertragen und kann als sicher betrachtet werden.

Insgesamt traten in der Studienphase zwei neue vertebrale Frakturen auf. Diese beiden Frakturen traten in der Behandlungsgruppe mit dem Zusatz von Natriumfluorid auf. Dies stellt keinen signifikanten Unterschied dar. Es kann jedoch als leichte Tendenz zu erhöhten Frakturraten, bei der Behandlung mit dem Zusatz von Natriumfluorid, interpretiert werden. Ob nun Natriumfluorid, neben einer Steigerung der Knochendichte, auch die Frakturinzidenz senkt, bleibt weiterhin ungeklärt. Die Therapie von Osteoporose mit Natriumfluorid ist kaum in einem Land etabliert und kann von unserer Seite aus auch nicht empfohlen werden.

Zusätzlich ging aus unserer Studie hervor, dass die intravenöse Gabe von Ibandronat die Selben positiven Effekte auf die Knochendichte bei Morbus Crohn Patienten zeigte, wie bei der postmenopausalen Osteoporose. Wir glauben, dass die Compliance in Bezug auf die Therapie einer Morbus Crohn assoziierten Osteoporose, mithilfe von intravenösem Ibandronat gesteigert werden könnte. Zum einen umgeht die intravenöse Gabe von Ibandronat das Absorptionsproblem bei Morbus Crohn Patienten und zum anderen bevorzugen viele Patienten eine medikamentöse Verabreichungsform, die nur alle drei Monate geschieht einer täglichen. Folglich kann mithilfe von intravenösem Ibandronat eine kontinuierliche Osteoporosetherapie stattfinden und kann im klinischen Alltag das Frakturrisko senken.

Zudem wurde aus unserer Studie ersichtlich, dass in der Therapie einer reduzierten Knochendichte Natriumfluorid oder Ibandronat keinen Vorteil gegenüber Calcium und Vitamin D bewirkte.

Unsere Empfehlung lautet, Morbus Crohn Patienten, mit einer reduzierten Knochendichte, zunächst mit Vitamin D und Calcium zu therapieren und nur optional eine Zusatztherapie mit Bisphosphonaten zu erwägen.
Unsere Ergebnisse bestätigen die gegenwärtige Therapieform in der klinischen Praxis, die in einer Kanadischen Leitlinie über Osteoporosescreening bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zusammengefasst worden ist [13].

5. Zusammenfassung

Eine verminderte Knochendichte und Osteoporose stellen, unter anderem, die häufigsten Komplikationen bei Morbus Crohn dar.

Das Ziel unserer randomisierten, prospektiven Studie war es, die Langzeiteffektivität von drei verschiedenen Behandlungsmethoden bei Morbus Crohn Patienten mit einer reduzierten Knochendichte zu bestimmen. Wir haben die Behandlung mit Calcium und Vitamin D alleine, mit dem Zusatz von Natriumfluorid oder dem Zusatz von Ibandronat in Bezug auf die Knochendichte und Frakturrate miteinander verglichen.

Es wurden 214 Morbus Crohn Patienten, mit einer Osteopenie oder Osteoporose (T-Wert <-1) randomisiert, um entweder in die Behandlungsgruppen A, B oder C zu gelangen. Bei der Behandlungsgruppe A erhielten die Patienten eine tägliche Menge von 800mg Calciumcitrat und 1000 IE Vitamin D. Bei der Behandlungsgruppe B erhielten die Patienten die gleiche Menge an Calcium und Vitamin D und den Zusatz von 2 x 25 mg Natriumfluorid. In der Behandlungsgruppe C erhielten die Patienten, zu der gleichen Menge Calcium und Vitamin D, alle drei Monate den Zusatz von 1 mg Ibandronat intravenös verabreicht. Vor dem Beginn der Studie führten wir bei allen Patienten Laboruntersuchungen, Erhebungen des „Crohn's disease activity index" (CDAI) und Knochendichtemessungen durch. Bei der Knochendichtemessung konzentrierten wir uns auf die Lendenwirbelsäule (LWS) und auf den proximalen rechten Femur. Die Knochendichtemessung erfolgte mit der „Dual energy X-ray absorptiometry" (DEXA), zu Beginn der Studie, nach einem Jahr, zweieinviertel Jahren und dreieinhalb Jahren. Die Erhebung der Frakturen geschah durch herkömmliche Röntgenverfahren und durch die quantitative Morphometrie der Wirbelkörper Th4-L4.

178 (83,2%) Patienten haben das erste Studienjahr abgeschlossen. Ihre Daten konnten für die Intention-to-treat Analyse verwendet werden. 134 (62,6%) Patienten haben das zweite Studienjahr und 106 (49,5%) Patienten haben das dritte Studienjahr abgeschlossen. Ihre Daten konnten für die Per-Protocol-Analyse verwendet werden.

Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse:

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass eine Behandlung mit Calcium und Vitamin D einen signifikanten Einfluss auf die Knochendichte der Patienten hatte ($p<0,01$). In den Behandlungsgruppen stieg der T-Wert in der LWS im ersten, zweiten und dritten Jahr wie folgt an:

in der Behandlungsgruppe A um 0,28 Standardabweichungen (SD), 0,33 SD und 0,43 SD. In der Behandlungsgruppe B um 0,23 SD, 0,55 SD und 0,58 SD. Bei der Behandlungsgruppe C um 0,25 SD, 0,42 und 0,43 SD.

Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse:

In den Behandlungsgruppen stieg der T-Wert in der LWS, in der gesamten Studienphase wie folgt an: in der Behandlungsgruppe A um 0,38 SD, in der Behandlungsgruppe B um 0,47 SD und in der Behandlungsgruppe C um 0,39 SD.

Keine der Behandlungsmethoden zeigte, in Bezug auf den Anstieg der Knochendichte in der LWS, eine Überlegenheit. Während der Studienphase traten insgesamt nur zwei neue vertebrale Frakturen auf. Beide Frakturen traten in der Behandlungsgruppe B auf. Dies stellt keinen signifikanten Unterschied dar, kann jedoch als leichte Tendenz zu erhöhten Frakturraten, bei der Behandlung mit dem Zusatz von Natriumfluorid, interpretiert werden. Während der gesamten Studienphase konnten beim Vergleich der drei Behandlungsmethoden keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der klinischen Merkmale, dem leichten Anstieg des Body-Mass-Index (BMI) und der Verbesserung des „Crohn's disease activity Index" (CDAI) festgestellt werden. Die Monotherapie mit Calcium und Vitamin D führte zu einem erhöhten 25(OH) Vitamin D_3-Spiegel und zu einem erniedrigten Parathormonspiegel.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die alleinige Calcium und Vitamin D Behandlung und die Behandlung mit dem Zusatz Natriumfluorid oder Ibandronat intravenös, effektive Behandlungsmethoden bei Osteopenie und Osteoporose, bei Morbus Crohn Patienten sind. Diese drei Behandlungsmethoden steigern kontinuierlich die Knochendichte in der LWS. In Bezug auf die Frakturrate sollten Morbus Crohn Patienten mit einer niedrigen Knochendichte Calcium und Vitamin D erhalten. Optional könnte eine zusätzliche Therapie mit Ibandronat in Betracht gezogen werden, zumindest bei Patienten mit einer positiven Frakturanamnese.

6. Literaturverzeichnis

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 843: 1-129 (1994)

2. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B: Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 108: 417-422 (1995)

3. Ammann P, Rizzoli R: Bone strength and its determinants. Osteoporos Int 14 Suppl 3: 13-18 (2003)

4. Arora G, Singh G, Vadhavkar S, Shah SB, Mannalithara A, Mithal A, Triadafilopoulos G: Incidence and risk of intestinal and extra-intestinal complications in medicaid patients with inflammatory bowel disease: a 5-year population-based study. Dig Dis Sci 55: 1689-1695 (2010)

5. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Francis RM, Thompson NP: A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 18: 1121-1127 (2003)

6. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP: Mutifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. World J Gastroenterol 12: 680-5686 (2006)

7. Baum E, Peters KM: The diagnosis and treatment of primary osteoporosis according to current guidelines. Dtsch Arztebl Int 105: 573-582 (2008)

8. Baumgart DC: What's new in inflammatory bowel disease in 2008? World J Gastroenterol 14: 329-330 (2008)

9. Beaugerie L: What is inflammatory bowel disease?. Rev Prat 55: 943-948 (2005)

10. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM: Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis: 998-1007 (2010)

11. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ: Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. Bone 28: 465-473 (2001)

12. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F: Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. J Bone Miner Res 10: 250-256 (1995)

13. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS: AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 124: 795-841 (2003)

14. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr.: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 70: 439-444 (1976)

15. Bin C, Zhirong Z, Xiaoqin W, Minhu C, Mei L, Xiang G, Baili C,Pinjin H: Contribution of rs11465788 in IL23R gene to Crohn's disease susceptibility and phenotype in Chinese population. J Genet 88: 191-196 (2009)

16. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C: Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 40: 228-233 (1997)

17. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR: Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res 14: 90-101 (1999)

18. Blond B: 3/5 Chronic intestinal inflammatory diseases. Soins: 59-60 (2010)

19. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Rozenberg S, Reginster JY: Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. Osteoporos Int: 937-941 (2010)

20. Brandao CM, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra AA, Jr., Acurcio Fde A: Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. Cad Saude Publica 24 Suppl 4: 592-606 (2008)

21. Chen H, Lee A, Bowcock A, Zhu W, Li E, Ciorba M, Hunt S: Influence of Crohn's disease risk alleles and smoking on disease location. Dis Colon Rectum 54: 1020-1025 (2011)

22. Clohisy DR, PF OK, Ramnaraine ML: Pamidronate decreases tumor-induced osteoclastogenesis in osteopetrotic mice. J Orthop Res 19: 554-558 (2001)

23. Cobrin GM, Abreu MT: Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. Immunol Rev 206: 277-295 (2005)

24. Compston J: When is a DEXA scan indicated? Practitioner 243: 855 (1999)

25. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J: Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 28: 410-415 (1987)

26. Cooper C, O'Neill T, Silman A: The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. Bone 14 Suppl 1: 89-97 (1993)

27. Cosman F: Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. Endocr Pract 15: 483-493 (2009)

28. Cravo M, Guerreiro CS, dos Santos PM, Brito M, Ferreira P, Fidalgo C, Tavares L, Pereira AD: Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. Inflamm Bowel Dis 16: 2117-2124 (2010)

29. Cuffari C, Lichtenstein GR: Evaluation of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep 5: 261-262 (2003)

30. Czerny B, Pawlik A, Juzyszyn Z, Mysliwiec Z: The effect of tamoxifen and fluoride on bone mineral density, biomechanical properties and blood lipids in ovariectomized rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol 95: 162-165 (2004)

31. Dempster DW, Lindsay R: Pathogenesis of osteoporosis. Lancet 341: 797-801 (1993)

32. Dinges G: Osteoporosis pain management. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 44: 568-577 (2009)

33. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G: Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? J Obstet Gynaecol Can 30: 1146-1148 (2008)

34. Duque G, Demontiero O, Troen BR: Prevention and treatment of senile osteoporosis and hip fractures. Minerva Med 100: 79-94 (2009)

35. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ, 3rd: Classification of vertebral fractures. J Bone Miner Res 6: 207-215 (1991)

36. Edelmann-Schafer B, Berthold LD, Stracke H, Luhrmann PM, Neuhauser-Berthold M: Identifying Elderly Women with Osteoporosis by Spinal Dual x-ray Absorptiometry, Calcaneal Quantitative Ultrasound and Spinal Quantitative Computed Tomography: A Comparative Study. Ultrasound Med Biol: 301-562 (2010)

37. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, Reginster JY, Zaidi M, Felsenberg D, Hughes C, Mairon N, Masanauskaite D, Reid DM, Delmas PD, Recker RR: Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in

postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. J Rheumatol 35: 488-497 (2008)

38. Ezzat BA: Validity of prevention of glucocorticoid-induced alveolar bone loss in rat by either calcitonin or alendronate administration. Arch Oral Biol 55: 788-796 (2010)

39. Ezzat Y, Hamdy K: The frequency of low bone mineral density and its associated risk factors in patients with inflammatory bowel diseases. Int J Rheum Dis 13: 259-265 (2010)

40. Felsenberg D, Wieland E, Gowin W, Armbrecht G, Bolze X, Khorassani A, Weingarten U: Morphometric analysis of roentgen images of the spine for diagnosis of osteoporosis-induced fracture. Med Klin (Munich) 93 Suppl 2: 26-30 (1998)

41. Fiasse R, Denis MA, Dewit O: Chronic inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. J Pharm Belg: 1-9 (2010)

42. Franke A, Hampe J, Rosenstiel P, Becker C, Wagner F, Hasler R, Little RD, Huse K, Ruether A, Balschun T, Wittig M, Elsharawy A, Mayr G, Albrecht M, Prescott NJ, Onnie CM, Fournier H, Keith T, Radelof U, Platzer M, Mathew CG, Stoll M, Krawczak M, Nurnberg P, Schreiber S: Systematic association mapping identifies NELL1 as a novel IBD disease gene. PLoS One 2: 691 (2007)

43. Freeman HJ: Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. World J Gastroenterol 14: 4127-4130 (2008)

44. Galus K: Prevention and treatment of osteoporosis. Pol Arch Med Wewn 114: 1236-1243 (2005)

45. Garamszegi M: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases and their management. Orv Hetil 152: 663-671 (2011)

46. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA: Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. Aliment Pharmacol Ther 22: 309-315 (2005)

47. Ghishan FK, Kiela PR: Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 300: 191-201 (2010)

48. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A: Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. Gastroenterology 107: 1031-1039 (1994)

49. Goodhand JR, Kamperidis N, Nguyen H, Wahed M, Rampton DS: Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and

treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. Aliment Pharmacol Ther 33: 551-558 (2011)

50. Gronholz MJ: Prevention, diagnosis, and management of osteoporosis-related fracture: a multifactoral osteopathic approach. J Am Osteopath Assoc 108: 575-585 (2008)

51. Guidi L, Mocci G, Marzo M, Rutella S: Treatment of Crohn's disease with colony-stimulating factors: An overview. Ther Clin Risk Manag 4: 927-934 (2008)

52. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M: Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 119: 639-646 (2000)

53. Hagino H: Bisphosphonate. Nippon Rinsho 69: 1253-1257 (2011)

54. Hellmeyer L, Kuhnert M, Ziller V, Schmidt S, Hadji P: The use of i. v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis--case study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 115: 139-142 (2007)

55. Hologne M, Faelber K, Diehl A, Reif B: Characterization of dynamics of perdeuterated proteins by MAS solid-state NMR. J Am Chem Soc 127: 11208-11209 (2005)

56. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Falch JA, Felsch B, Felsenberg D, Finn JD, Gennari C, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Naves-Diaz M, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, O'Neill TW: Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int 13: 565-571 (2002)

57. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Takeda T, Matsumoto H: Comparison of the effects of alendronate and alfacalcidol on hip bone mineral density and bone turnover in Japanese men having osteoporosis or osteopenia with clinical risk factors for fractures. Yonsei Med J 50: 474-481 (2009)

58. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P: Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. Gut 40: 313-319 (1997)

59. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC: Vitamin D Treatment for the Prevention of Falls in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Geriatr Soc: 532-541 (2010)

60. Kamel HK: Postmenopausal osteoporosis: etiology, current diagnostic strategies, and nonprescription interventions. J Manag Care Pharm 12: 26-28 (2006)

61. Kamneva O, Nye AM, Hamrick I: Reasons for bisphosphonate exclusion in patients treated for osteoporosis. Consult Pharm 26: 325-331 (2011)

62. Kanis JA: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int 4: 368-381 (1994)

63. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N: The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 9: 1137-1141 (1994)

64. Karow T, Lang-Roth R: Stoffwechselerkrankungen und Endokrinologie, Osteoporose. In: Karow T, Lang-Roth R (Hrsg) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 15. Auflage, Eigenverlag, Köln: 681-689 (2007)

65. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR: Drugs for the management of osteoporosis: a review. Rev Bras Reumatol 51: 372-382 (2011)

66. Klaus J, Reinshagen M, Adler G, Boehm B, von Tirpitz C: Bones and Crohn's: estradiol deficiency in men with Crohn's disease is not associated with reduced bone mineral density. BMC Gastroenterol 8: 48 (2008)

67. Kleerekoper M, Mendlovic DB: Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 14: 312-323 (1993)

68. Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtiger S, Legnani P, George J, Young J: Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. Am J Gastroenterol 101: 1546-1550 (2006)

69. Kowalski SC, Sjenzfeld VL, Ferraz MB: [Resource utilization and costs in osteoporosis]. Rev Assoc Med Bras 47: 352-357 (2001)

70. Kumar J, Kumar A, Sharma R, Vashisht S: Magnetic resonance imaging of sellar and suprasellar pathology: a pictorial review. Curr Probl Diagn Radiol 36: 227-236 (2007)

71. Kumar VV, Malik NA, Kumar DB: Treatment of large recurrent aneurysmal bone cysts of mandible: transosseous intralesional embolization as an adjunct to resection. Int J Oral Maxillofac Surg 38: 671-676 (2009)

72. Lane NE: Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: Bones, Muscles, and Joints. Curr Rheumatol Rep: 523-534 (2010)

73. Legido J, Gisbert JP, Mate J: Bone metabolism changes in 100 patients with inflammatory bowel disease.. Gastroenterol Hepatol 34: 379-384 (2011)

74. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS: AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology 125: 941-966 (2003)

75. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Jr., Dequeker J, Favus M: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 333: 1437-1443 (1995)

76. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K: Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. Am J Prev Med 36: 366-375 (2009)

77. Liu JB, Gao X, Zhang FB, Yang L, Xiao YL, Zhang RD, Li ZP, Hu PJ, Chen MH: [The risk factor for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 48: 833-836 (2009)

78. Loftus EV, Jr.: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 126: 1504-1517 (2004)

79. Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E, Zen M, Clementi M, Doria A: Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: Can they be used in women of childbearing age? Autoimmun Rev 9: 547-552 (2010)

80. MacDonald BR, Gowen M: Cytokines and bone. Br J Rheumatol 31: 149-155 (1992)

81. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnsen B, Grossman J: Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 148: 197-213 (2008)

82. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, Kanis JA: The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. Osteoporos Int 3: 138-147 (1993)

83. Melton LJ, 3rd: How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res 10: 175-177 (1995)

84. Mitrovic M, Potocnik U: High-resolution melting curve analysis for high-throughput genotyping of NOD2/CARD15 mutations and distribution of these mutations in Slovenian inflammatory bowel diseases patients. Dis Markers 30: 265-274 (2011)

85. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ: The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 11: 1010-1018 (1996)

86. Orlic ZC, Turk T, Sincic BM, Stimac D, Cvijanovic O, Maric I, Tomas MI, Jurisic-Erzen D, Licul V, Bobinac D: How activity of inflammatory bowel disease influences bone loss. J Clin Densitom 13: 36-42 (2010)

87. Oussalah A, Roblin X, Laharie D, Filippi J, Flamant M, Faure P, Phelip JM, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L: Tumour necrosis factor antagonists and inflammatory bowel diseases: a national practice survey. Aliment Pharmacol Ther 30: 854-863 (2009)

88. Pak CY, Sakhaee K, Parcel C, Poindexter J, Adams B, Bahar A, Beckley R: Fluoride bioavailability from slow-release sodium fluoride given with calcium citrate. J Bone Miner Res 5: 857-862 (1990)

89. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 123: 401-408 (1995)

90. Palomino-Morales RJ, Oliver J, Gomez-Garcia M, Lopez-Nevot MA, Rodrigo L, Nieto A, Alizadeh BZ, Martin J: Association of ATG16L1 and IRGM genes polymorphisms with inflammatory bowel disease: a meta-analysis approach. Genes Immun 10: 356-364 (2009)

91. Passeri LA, Bertolo MB, Abuabara A: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Rev Bras Reumatol 51: 404-407 (2011)

92. Pecherstorfer M, Ludwig H, Schlosser K, Buck S, Huss HJ,Body JJ: Administration of the bisphosphonate ibandronate (BM 21.0955) by intravenous bolus injection. J Bone Miner Res 11: 587-593 (1996)

93. Piper PK, Gruntmanis U: Management of osteoporosis in the aging male: Focus on zoledronic acid. Clin Interv Aging 4: 289-303 (2009)

94. Polinska B, Matowicka-Karna J, Kemona H: The cytokines in inflammatory bowel disease. Postepy Hig Med Dosw 63: 389-394 (2009)

95. Reinshagen M, Von Tirpitz C: Diagnosis and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. Minerva Med 95: 481-487 (2004)

96. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL,Melton LJ, 3rd: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 322: 802-809 (1990)

97. Rubin CD, Pak CY, Adams-Huet B, Genant HK, Li J, Rao DS: Sustained-release sodium fluoride in the treatment of the elderly with established osteoporosis. Arch Intern Med 161: 2325-2333 (2001)

98. Sapone N, Pellicano R, Simondi D, Sguazzini C, Reggiani S, Terzi E, Rizzetto M, Astegiano M: A 2008 panorama on osteoporosis and inflammatory bowel disease. Minerva Med 99: 65-71 (2008)

99. Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN: Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. Bone 44: 423-427 (2009)

100. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA: Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. Gastroenterology 112: 1710-1713 (1997)

101. Shiraki M: Doctor initiated clinical trial for obtaining evidences in treatment of osteoporosis: JOINT (Japanese Osteoporosis Intervention Trial) protocol. Nippon Rinsho 69: 1281-1286 (2011)

102. Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, Jen H, Vaudan E, Abraham N, Seinhart H, Greenberg G: Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 10: 220-228 (2004)

103. Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, Jen H, Vaudan E, Abraham N, Steinhart H, Greenberg G: Randomized trial of etidronate plus calcium and vitamin D for treatment of low bone mineral density in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 3: 122-132 (2005)

104. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjaerg CS, Felsenberg D, Mairon N, Constantine GD, Adachi JD: Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. Osteoporos Int: 937-941 (2011)

105. Sone T: Diagnostic imaging of bone metabolism diseases. Image assessment of the treatment effect on osteoporosis: bisphosphonates. Clin Calcium 21: 1041-1046 (2011)

106. Stange EF: "Therapy of Crohn disease" guideline. German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 92: 697-700 (1998)

107. Stein CM, Ray WA: The ethics of placebo in studies with fracture end points in osteoporosis. N Engl J Med 363: 1367-1370; discussion: 1321 (2010)

108. Stevens JA, Olson S: Reducing falls and resulting hip fractures among older women. MMWR Recomm Rep 49: 3-12 (2000)

109. Sugimoto T: Present condition and prospect in clinical medicine of osteoporosis. Nippon Rinsho 69: 1181-1187 (2011)

110. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttmann JR, Schoter KH: Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Am J Med 103: 298-307 (1997)

111. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I: Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. Gut 57: 684-694 (2008)

112. Tobias JH, Sasi MR, Greenwood R, Probert CS: Rapid hip bone loss in active Crohn's disease patients receiving short-term corticosteroid therapy. Aliment Pharmacol Ther 20: 951-957 (2004)

113. Traunmuller F: Etiology of Crohn's disease: Do certain food additives cause intestinal inflammation by molecular mimicry of mycobacterial lipids? Med Hypotheses 65: 859-864 (2005)

114. Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE: Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. Bone 30: 64-70 (2002)

115. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L: Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. Gut 46: 176-181 (2000)

116. Vestergaard P: Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Minerva Med 95: 469-480 (2004)

117. Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L: Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk--a meta-analysis. Osteoporos Int 19: 257-268 (2008)

118. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A: Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. Eur J Gastroenterol Hepatol 7: 609-614 (1995)

119. Vogelsang H, Klamert M, Resch H, Ferenci P: Dietary vitamin D intake in patients with Crohn's disease. Wien Klin Wochenschr 107: 578-581 (1995)

120. von Tirpitz C, Klaus J, Bruckel J, Rieber A, Scholer A, Adler G, Bohm BO, Reinshagen M: Increase of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 12: 19-24 (2000)

121. von Tirpitz C, Epp S, Klaus J, Mason R, Hawa G, Brinskelle-Schmal N, Hofbauer LC, Adler G, Kratzer W, Reinshagen M: Effect of systemic glucocorticoid therapy on bone metabolism and the osteoprotegerin system in patients with active Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 15: 1165-1170 (2003)

122. von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Hofbauer LC, Kratzer W, Mason R, Boehm BO, Adler G, Reinshagen M: Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. Aliment Pharmacol Ther 17: 807-816 (2003)

123. Weinstein RS: Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. N Engl J Med 365: 62-70 (2011)

124. Wen Z, Fiocchi C: Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? Clin Dev Immunol 11: 195-204 (2004)

125. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G: Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 17: 1645-1652 (2006)

126. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G: Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. Osteoporos Int 18: 271-277 (2007)

127. Yamamoto S, Ma X: Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. Microbes Infect 11: 912-918 (2009)

128. Zeitz M: New therapeutic possibilities in chronic inflammatory bowel diseases. Praxis (Bern 1994) 86: 1071-1074 (1997)

Anhang

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, ohne deren Hilfe und Unterstützung, sei es privat oder im wissenschaftlichen Bereich, diese hier vorliegende Dissertation wohl nie zustande gekommen wäre.

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Betreuer Dr. Jochen Klaus bedanken. Er stand mir immer wieder aufs Neue mit Rat und Tat zur Seite. Obwohl Jochen unter einer großen Arbeitsbelastung stand, hatte er immer Zeit, für jede noch so unwichtig erscheinende Frage. Jochen, ich verdanke dir diese Dissertation. Du bist der beste Betreuer den man sich nur wünschen kann!

Ich möchte Herrn Prof.Dr.med.Adler für die Überlassung dieser Arbeit danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Christoph Schröter bedanken. Dank seiner Vermittlung war diese Dissertation erst möglich. Ohne seine Hilfe wäre die Statistik ein Desaster geworden. Nein, sie wäre ganz und gar undenkbar gewesen. Christoph, ich bedanke mich für deine freundschaftliche Hilfe und Betreuung.

Selbstverständlich möchte ich mich auch bei Stefanie Öttl für die gründliche und schnelle Korrektur bedanken. Vielen Dank Steffi.

Desweiteren gilt mein ganz besonderer Dank meinen lieben Eltern und meiner lieben Großmutter. Ohne sie wäre dieses Studium niemals möglich gewesen. Für eure bewundernswerte Selbstlosigkeit und unbegrenzte Unterstützung danke ich euch von ganzem Herzen. Ihr steht immer an meiner Seite und dafür gehört euch mein lebenslanger Dank.

Last but not least möchte ich mich auch ganz herzlich bei Andreas Binzberger bedanken. Andreas hat mich immerzu motiviert diese Dissertation weiterzuschreiben. Seine liebevolle, bedingungslose und warmherzige Unterstützung war in den letzten Jahren das größte Geschenk. Andy, ich danke dir dafür unendlich.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt