

Dachverband der deutschsprachigen
wissenschaftlichen Gesellschaften
für Osteologie (DVO) e.V.



Evidenzbasierte Konsensus- Leitlinie zur Osteoporose

Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose

**Prophylaxe, Diagnostik und Therapie –
bei Frauen ab der Menopause,
bei Männern ab dem 60. Lebensjahr**

Langfassung 2006

Herausgegeben vom
**Dachverband der deutschsprachigen
wissenschaftlichen Gesellschaften
für Osteologie (DVO) e.V.**



Vertreten durch
Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter

Unter Mitarbeit von
Erika Baum, Peter M. Bernecker, Burkhard Dasch,
Martina Dören, Reiner Dreher, Klaus Engelke,
Dieter Felsenberg, Claus-Christian Glüer, Siegfried Götte,
Markus Gulich, Peyman Hadji, Michael Jergas,
Christian Kasperk, Marius Kraenzlin, Hans-Peter Kruse,
Andreas Kurth, Stefan Lange, Georg Leb, Dieter Lüttje,
Helmut W. Minne, Ludger Pientka, Johann Diederich Ringe,
Christa Scheidt-Nave, Hermann Schwarz, Jutta Semler,
Hans-Joachim Trampisch, Kurt Weber

Mit 17 Abbildungen
und 37 Tabellen

 **Schattauer** Stuttgart
New York

Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO) e.V.

vertreten durch:

Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter

Evangelisches Krankenhaus

Lutherhaus gGmbH

Medizinische Klinik 1

Hellweg 100

45276 Essen

johannes.pfeilschifter@lutherhaus.de

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung des Buches entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollten bitte im allgemeinen Interesse dem Verlag mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische oder therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In diesem Buch sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk mit allen seinen Teilen ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2006 by Schattauer GmbH, Hölderlinstraße 3, 70174 Stuttgart, Germany

E-Mail: info@schattauer.de

Internet: <http://www.schattauer.de>

Printed in Germany

Lektorat: Marion Lemnitz, Berlin

Umschlagabbildung: „Trabekulärer Knochen in 3D-Technik“ und „Hüftfraktur“; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Dieter Felsenberg, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Zentrum für Muskel- und Knochenforschung, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Satz: Satzpunkt Ursula Ewert GmbH, Oswald-Merz-Straße 3, 95444 Bayreuth

Druck und Einband: Druckhaus Köthen GmbH, Köthen

ISBN-10: 3-7945-2541-8

ISBN-13: 978-3-7945-2541-6

Die Langfassung der aktualisierten Leitlinie 2006 ist in Buchform exklusiv erhältlich über:
Schattauer GmbH, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, 70174 Stuttgart
<http://www.schattauer.de/> oder info@schattauer.de

Die neue DVO-Leitlinie 2006 zur Osteoporose: mehr als ein Update

Die vorliegende Version der Osteoporose-Leitlinie ist am 01. Juni 2006 verabschiedet worden. In Auftrag gegeben wurde sie vom Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO). Der DVO ist die multidisziplinäre und länderübergreifende Vereinigung der Fachgesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz, die sich überwiegend oder mit einem wissenschaftlichen Schwerpunkt mit Knochenerkrankungen beschäftigen. Die Neuversion wird der Fülle an Erkenntnissen und Studiendaten seit Verabschiedung der Vorläuferversion im Jahr 2003 gerecht. Eingeflossen sind mehr als 1 000 neue Einzelstudien und Metaanalysen, die systematisch recherchiert und nach evidenzbasierten Kriterien bewertet wurden. Jedes Kapitel ist das Ergebnis eines intensiven interdisziplinären internen und externen Konsentierungsprozesses.

Was unterscheidet die aktualisierte Leitlinie von der Vorläuferversion? Zum einen werden die postmenopausale Osteoporose und die Osteoporose im Alter wegen der in weiten Teilen ähnlichen diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen nun gemeinsam dargestellt. Neu aufgenommen wurde explizit auch die Diagnostik und Therapie der Osteoporose des Mannes ab dem 60. Lebensjahr. Mehrere neue Präparate sind zur Therapie der Osteoporose zugelassen worden und werden in der aktuellen Version der Leitlinie erstmals bewertet. Das „Herzstück“ der neuen Leitlinie ist aber die komplette Überarbeitung und Verfeinerung der Risikoabschätzung für osteoporotische Frakturen. Denn ähnlich wie bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen vollzieht sich derzeit in der Osteologie der Übergang weg von einer unzureichenden relativen Bewertung des Frakturrisikos durch einzelne Risikofaktoren wie der Knochendichte hin zu der akkurateren Bestimmung des absoluten Frakturrisikos durch die gemeinsame Betrachtung mehrerer Risikofaktoren. Viele gewohnte Denkmuster ändern sich durch diese Umstellung vom relativen auf das absolute Frakturrisiko. Während die alte Version der Leitlinie das Frakturrisiko jüngerer Personen eher überbewertet hat, betont die neue Version der Leitlinie vor allem den bisher unzureichend in Anspruch genommenen hohen Nutzen einer Diagnostik und Therapie im höheren Lebensalter.

Jedem Unterkapitel sind die Kernaussagen mit einer Angabe der Stärke des Empfehlungsgrads vorangestellt. Am Ende der Unterkapitel sind die Literaturstellen, auf die Bezug genommen wird, einzeln, mit Angabe des Evidenzgrads aufgeführt. Dies und die zahlreichen Tabellen und Abbildungen machen die vorliegende Leitlinie nicht nur zu einer praktischen Handlungsgrundlage für alle klinisch relevanten Aspekte der Diagnostik und Therapie der Osteoporose, sondern auch zu einer ausführlichen Informationsquelle für jede der beschriebenen klinischen Fragestellungen.

Ermöglicht wurde die Erstellung nur durch das große Engagement der Arbeitsgruppenmitglieder und vieler externer Experten. Allen, die durch ihre Arbeit in der Arbeitsgruppe oder durch ihre Kommentare und Stellungnahmen zur Erstellung, Bewertung und Konsentierung beigetragen haben, sei an dieser Stelle noch einmal sehr herzlich gedankt.

Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter
Koordinator der Osteoporose-Leitlinie des DVO



Anschriften

Koordinator

Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter

Evangelisches Krankenhaus
Lutherhaus gGmbH
Medizinische Klinik 1
Hellweg 100
45276 Essen
Johannes.Pfeilschifter@lutherhaus.de

Arbeitsgruppenmitglieder

Prof. Dr. med. Erika Baum

Dresdener Straße 34
35444 Biebertal
064092007-0001@t-online.de

Prim. Dr. Peter M. Bernecker

Geriatrizentrum Baumgarten
Hütteldorferstraße 188
1140 Wien, Österreich
peter.bernecker@wienkav.at

Prof. Dr. med. Martina Dören

(korrespondierendes Mitglied)
Charité Campus Benjamin Franklin
Klinisches Forschungszentrum
Frauengesundheit
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
martina.doeren@charite.de

Prof. Dr. med. Reiner Dreher

Rheumakrankenhaus
Kaiser-Wilhelm-Straße 9
55543 Bad Kreuznach
Prof.Dreher@rheuma-heilbad.de

PD Dr. rer. nat. Klaus Engelke

Institut für Physikalische Medizin
Universität Erlangen
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
klaus.engelke@imp.uni-erlangen.de

Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg

Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Zentrum für Muskel- und
Knochenforschung
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
dieter.felsenberg@charite.de

Prof. Dr. rer. nat. Claus-Christian Glüer

Medizinische Physik
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Michaelisstraße 9
24105 Kiel
glueer@rad.uni-kiel.de

Dr. med. Siegfried Götte

Albert-Schweitzer-Straße 9a
82008 Unterhaching
goette@bvonet.de

Dr. med. Markus Gulich

Abteilung Allgemeinmedizin
Universität Ulm
Helmholtzstraße 20
89069 Ulm
markus.gulich@medizin.uni-ulm.de

Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische
Endokrinologie und Onkologie
Schwerpunkt Gynäkologische Endo-
krinologie, Reproduktionsmedizin und
Osteologie
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg
Baldingerstraße
35033 Marburg
hadji@uni-marburg.de

PD Dr. med. Michael Jergas

St. Elisabeth-Krankenhaus
Köln-Hohenland
Werthmannstraße 1
50935 Köln
mjergas@t-online.de

Prof. Dr. Dr. med. Christian Kasperk

Medizinische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Christian.Kasperk@med.uni-
heidelberg.de

PD Dr. med. Marius Kraenzlin

Missionsstrasse 24
4055 Basel, Schweiz
marius.kraenzlin@unibas.ch

Prof. Dr. med. Hans-Peter Kruse

Osteoporosezentrum
Hamburg-Neuer Wall
Praxis und Forschungsinstitut
Dr. Frieling
Neuer Wall 32
20354 Hamburg
und

Abteilung für Nephrologie
und Osteologie
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
h.kruse@uke.uni-hamburg.de

PD Dr. med. Andreas Kurth

Orthopädische Universitätsklinik
Stiftung Friedrichsheim
Marienburgstraße 2
60528 Frankfurt
a.kurth@em.uni-frankfurt.de

PD Dr. med. Stefan Lange

(Arbeitsgruppenmitglied
bis 01. Oktober 2004)
Abteilung für Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44801 Bochum
stefan.f.lange@ruhr-uni-bochum.de

Prof. Dr. med. Georg Leb

Medizinische Universitätsklinik
Universität Graz
Auenbrugger Platz 15
8036 Graz, Österreich
georg.leb@kfunigraz.ac.at

Dr. med. Dieter Lüttje

Klinik für Geriatrie am Klinikum
Osnabrück
Sedanstraße 115
49090 Osnabrück
luettje@klinikum-osnabrueck.de

Prof. Dr. med. Helmut W. Minne

Klinik Der Fürstenhof
Am Hylligen Born 7
31812 Bad Pyrmont
minne@staatsbad-pyrmont.de

Prof. Dr. med. Ludger Pientka

Klinik für Altersmedizin
und Frührehabilitation
Medizinische Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum
Marienhospital Herne
Widumerstraße 8
44627 Herne
Ludger.Pientka@ruhr-uni-bochum.de

Prof. Dr. med. Johann Diederich Ringe

(korrespondierendes Mitglied)
Klinikum Leverkusen
Medizinische Klinik 4
Dhünnberg 60
51375 Leverkusen
Ringe@klinikum-lev.de

Dr. med. Christa Scheidt-Nave

Robert-Koch Institut
Abteilung Epidemiologie und Gesund-
heitsberichterstattung
FG 22, Epidemiologie nicht übertrag-
barer Erkrankungen, Umweltmedizin
Seestraße 10
13353 Berlin
scheidt-navec@rki.de

Dr. med. Hermann Schwarz

(Arbeitsgruppenmitglied seit Juli 2005)
Niedergelassener Orthopäde,
Schmerztherapie
Konrad-Schott-Straße 24
72250 Freudenstadt
schwarz-freudenstadt@t-online.de

Dr. med. Jutta Semler

Immanuel-Krankenhaus
Rheumaklinik
Königstraße 63
14109 Berlin
j.semmler@immanuel.de

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Joachim Trampisch**Dr. med. Burkhard Dasch**

(Arbeitsgruppenmitglieder
seit Juli 2005)
Abteilung für Medizinische
Informatik, Biometrie und
Epidemiologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44801 Bochum
hans.j.trampisch@ruhr-uni-bochum.de

Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Weber

Medizinische Universitätsklinik
Universität Graz
Auenbrugger Platz 15
8036 Graz, Österreich
kurt.weber@kfunigraz.ac.at

Inhalt

1	Hintergrund und Entwicklung	1
1.1	Einführung	1
	Gründe für die Entwicklung und fortlaufende Aktualisierung der Leitlinie	1
	Änderungen gegenüber der Erstversion	1
	Umgang mit der Leitlinie	2
1.2	Auftraggeber	3
1.3	Gegenstand der Leitlinie	4
1.4	Wer ist die Patienten-Zielgruppe der Leitlinie?	4
1.5	An wen wendet sich die Leitlinie?	4
1.6	Für wen ist die Leitlinie nicht gedacht?	4
1.7	Was sind die Ziele der Leitlinie?	5
1.8	Auf welche Quellen stützt sich die Leitlinie?	5
	Erstversion – Suchzeitraum bis Juli 2002	5
	Suchzeitraum von Juli 2002 bis Februar 2005	6
	Auswahlkriterien	7
	Datenrecherche zur Bestimmung der Frakturrisikogradienten	8
	Fristen des Suchzeitraums	8
	Evidenz-Bewertung	9
	Modifizierte Empfehlungsgrade nach den Oxford-Kriterien bei den Fall-Kontroll-Studien und bei assoziativen Beziehungen	9
1.9	Aufbau der Leitlinie	13
	Verwendung der Begriffe der Prävention	14
2	Definition, Prävalenz, Inzidenz, Krankheitsfolgen	15
2.1	Definition der Osteoporose	15
2.1.1	Definition der Osteoporose nach pathophysiologischen Kriterien	15
2.1.2	Definition der Osteoporose über die Knochendichtemessung	16
2.1.3	Definition der Osteoporose als unabhängiger Risikofaktor für Gebrechlichkeit im klinischen Gesamtkontext	17

2.2	Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose und ihrer Folgen	18
	Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte	19
	Inzidenz und Prävalenz von osteoporotisch bedingten und mitbedingten Frakturen.	19
2.3	Krankheitsbild der Osteoporose	23
	Einleitung	23
2.3.1	Morbidität als Folge osteoporotischer Frakturen	24
	Morbidität einer Osteoporose ohne Frakturen	24
	Morbidität einer Osteoporose mit Frakturen	25
2.3.2	Mortalität in Assoziation mit osteoporotischen Frakturen	27
2.4	Kosten der Osteoporose und ihrer Folgeschäden	30
 3	 Basismaßnahmen zur Prophylaxe einer Osteoporose und osteoporoseassoziiierter Frakturen	 32
3.1	Einleitung	32
3.2	Koordination, Muskelkraft, Stürze	32
3.2.1	Assoziation von körperlicher Aktivität und Muskelkraft mit Frakturen	32
3.2.2	Sturzvermeidung	36
3.2.3	Hüftprotektoren	39
3.2.4	Ausgleich eines sturzfördernden Vitamin-D-Defizits	40
3.3	Ernährung und Lebensstil	42
3.3.1	Untergewicht, Gewichtsveränderungen	42
	Untergewicht als Risikofaktor für Frakturen	42
	Abnahme des Körpergewichts als Risikofaktor für Frakturen	44
	Senkung des Frakturrisikos durch eine Gewichtszunahme	45
	Übergewicht als protektiver Faktor einer niedrigen Knochendichte	45
	Sind die DXA-Knochendichte und ein niedriger BMI unabhängige Risikofaktoren für Frakturen?	46
3.3.2	Ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D	47
	Das Erwachsenenalter bis zum hohen Lebensalter	48
	Sonderfall: Die frühe Postmenopause	49
	Das hohe Lebensalter	50
	Menschen im Altenheim	52
	Männer	54
	Sonderfall: Nephrolithiasis in der Vorgeschichte	54
3.3.3	Nikotinkonsum	55
3.3.4	Andere Nahrungsbestandteile, Genussmittel, Vitamine	55
	Alkohol	56

3.4	Überprüfung und Anpassung von Medikamenten mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und/oder die Sturzrate	57
3.4.1	Glucocorticoide	57
3.4.2	Antihypertensiva	57
3.4.3	Benzodiazepine	58
3.4.4	Antidepressiva	59
3.4.5	Antikoagulanzen	60
3.4.6	Antiepileptika	61
3.4.7	L-Thyroxin	62
3.5	Hormontherapie (HT)	63
3.5.1	Überblick	63
	Empfehlungen des DVO	63
	Zulassungssituation	63
	Ergebnisse der WHI-Studie	64
3.5.2	Evidenzlage zu Frakturen	64
3.5.3	Extraskellettale Wirkungen	67
	Thromboembolische Erkrankungen	67
	Zerebrale Insulte	68
	Kardiovaskuläre Ereignisse	68
	Alzheimer-Erkrankung	69
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	69
	Karzinomrisiken	70
	Vasomotorische Symptome	73
	Urogenitalatrophie, Inkontinenz	73
3.5.4	Kontraindikationen	74
3.6	Spezifische Osteoporosemedikamente zur allgemeinen Frakturprophylaxe?	75
3.7	Wirkungsdauer prophylaktischer Maßnahmen	76
4	Empfohlene Basisdiagnostik	78
4.1	Konstellationen, bei denen der DVO eine Basisdiagnostik empfiehlt	78
4.1.1	Einleitung – Klinisches Risikoprofil als Grundlage der Empfehlung für eine Basisdiagnostik	78
4.1.2	Geschlecht	80
4.1.3	Lebensalter	80
	Kann das Frakturrisiko altersunabhängig gesenkt werden?	82
4.1.4	Atraumatische und niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen	83

4.1.5	Periphere Fraktur nach einem Bagateltrauma	86
	Sonderfall Stressfrakturen	88
4.1.6	Anamnese einer proximalen Femurfraktur bei Vater oder Mutter	89
4.1.7	Multiple Stürze	90
4.1.8	Immobilität	91
4.1.9	Nikotinkonsum	92
4.1.10	Untergewicht	92
4.1.11	Anmerkungen zu den Risikofaktoren Reversibilität, Stärke, Konsistenz	92
4.1.12	Andere klinische Risikofaktoren von derzeit unklarer Relevanz bezüglich des Gesamtfrakturnrisikos	93
	Menopausenalter < 45 Jahre	94
	Risiken, die für bestimmte Frakturen spezifisch sind	94
	Keine oder in ihrer Relevanz unklare Risikofaktoren	94
4.1.13	Osteopenie als Zufallsbefund im Röntgenbild	95
4.1.14	Absolutes Frakturrisiko bei Osteoporose	96
4.1.14.1	Absolutes Wirbelkörperfrakturrisiko	96
	Einfluss des Alters	96
	Einfluss der Knochendichte	99
	Einfluss des Alters und der Knochendichte auf das Frakturrisiko	101
	Einfluss von prävalenten Wirbelkörperfrakturen	104
4.1.14.2	Absolutes Risiko für proximale Femurfrakturen	106
	Einfluss des Alters	106
	Einfluss der Knochendichte	109
	Einfluss des Alters und der Knochendichte auf das Frakturrisiko	109
	Einfluss von prävalenten Wirbelkörperfrakturen	112
4.1.14.3	Absolutes Gesamtfrakturnrisiko	113
	Einfluss des Alters	113
	Einfluss der Knochendichte	115
	Einfluss von prävalenten Wirbelkörperfrakturen	115
4.1.14.4	Absolutes Risiko für klinische Frakturen	117
	Absolutes Frakturrisiko an der Interventionsschwelle der Leitlinienversion 2003	117
	Absolutes Wirbelkörperfrakturrisiko an der Interventions- schwelle der Leitlinienversion 2003	118
	Absolutes Hüftfrakturrisiko an der Interventionsschwelle der Leitlinienversion 2003	119
	Wirbelkörper- und Hüftfrakturrisiko an der Interventions- schwelle der Leitlinienversion 2003	120
4.1.14.5	Faktorielles Frakturmodell	121
4.1.15	Empfehlungen für eine Basisdiagnostik bei einem hohen absoluten Frakturrisiko auf der Grundlage des klinischen Risikoprofils	123
	Das absolute Frakturrisiko als Grundlage der Indikation zur Basisdiagnostik	124
	Klinische Konstellationen, die mit einem 20%igen 10-Jahres-Risiko einhergehen oder bei denen nach Ansicht der Arbeitsgruppe eine diagnostische Abklärung erfolgen sollte	125

4.2	Grunderkrankungen/-dispositionen mit erhöhtem Frakturrisiko	129
	Erkrankungen/Konditionen mit einem erhöhten Risiko für eine sekundäre Osteoporose und/oder Osteomalazie	129
4.3	Diagnostik außerhalb der derzeitigen Empfehlungen des DVO	132
4.3.1	Ableitung der Indikationsschwelle zur Basisdiagnostik für OD- und QUS-Verfahren aus deren Frakturrisikogradienten	132
	Risikoabschätzung auf Basis von Osteodensitometrie und Ultraschallverfahren	138
	Geschlechtsabhängigkeit	144
	Kombination der Risiko-Informationen zur Indikation von Basisdiagnostik	144
	Indikation zur Röntgenuntersuchung anstelle von DXA im Rahmen der Basisdiagnostik	145
4.3.2	Frakturrisikoabschätzung über Laboruntersuchungen	145
	Knochenmarker	145
4.3.3	Genetische Untersuchungen	147
4.4	Bestandteile der Basisdiagnostik	148
4.4.1	Anamnese und klinischer Befund	148
	Liegen schmerzunabhängige klinische Risikofaktoren für prävalente Wirbelkörperfrakturen vor?	150
	Gibt es Hinweise für einen wesentlichen sekundären attributablen Anteil an der Osteoporose?.	151
	Gibt es modifizierbare Frakturrisiken? Wie hoch ist das Sturzrisiko?	
	Wie hoch ist das Gesamtfrakturrisiko in den nächsten 10 Jahren? . . .	152
	Risikobeurteilung	153
	Ursachenabklärung	154
	Intervention	156
4.4.2	DXA-Knochendichtemessung, alternative Messverfahren	157
4.4.2.1	Übersicht Osteodensitometrie (OD)- und Quantitative Ultraschallverfahren (QUS)	159
	Verfahrensklassen	159
	Osteodensitometrieverfahren (OD)	160
	Quantitative Ultraschallverfahren (QUS)	161
	QUS-Geräte	161
4.4.2.2	Methodische Aspekte zur Frakturrisikoabschätzung mittels apparativer Messverfahren	162
	Übereinstimmungsmaße	162
	Methodik zur Berechnung der Frakturrisikogradienten.	164
4.4.2.3	Evidenz der Frakturvorhersagekraft	166
	Frakturvorhersagekraft DXA an Wirbelsäule und Femur	166
	Frakturvorhersagekraft sonstiger Osteodensitometrieverfahren	169
	Frakturvorhersagekraft QUS-Verfahren	173

4.4.3	Basislabor	186
	Erläuterung zu den einzelnen Parametern	188
	Andere Parameter	189
	Andere laborchemische Risikofaktoren	189
4.4.4	Röntgendiagnostik der Wirbelsäule	190
	Wie ist eine Wirbelkörperfraktur definiert?	191
4.5	Über die Basisdiagnostik hinausgehende diagnostische Verfahren	193
	Andere bildgebende Verfahren	193
	Knochenbiopsie	193
5	Therapie	196
5.1	Behandlung von Frakturen und Frakturfolgen	196
5.1.1	Hüftgelenksnahe Frakturen	196
5.1.2	Behandlung von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen	197
	Kypho-/Vertebroplastie	198
	Rehabilitation	208
5.2	Umsetzung der Basismaßnahmen, psychosoziale Betreuung ...	209
	Kalzium und Vitamin D	209
5.3	Weitere Abklärung und Therapie sekundärer Ursachen	210
5.4	Spezifische medikamentöse Therapie (Primär- und Sekundärprophylaxe von Frakturen)	210
	Einleitung	210
5.4.1	Indikation zur medikamentösen Therapie in Abhängigkeit von der Höhe des globalen Frakturrisikos	212
	Grundsatzfragen	214
	Frakturrisiko-basierte Interventionsschwellenwerte für DXA von Wirbelsäule und Femur: methodische Aspekte	221
	Frakturrisiko-basierte Interventionsschwellenwerte für DXA von Wirbelsäule und Femur: Ergebnisse	223
5.4.2	Therapieeffizienz in Abhängigkeit von der DXA-Knochendichte	226
5.4.3	Therapieeffizienz bei sonstigen Osteodensitometrie- und Quantitativen Ultraschallverfahren	229
	Methodische Aspekte	229
	Ergebnisse	230
	Ausnahmesituationen	230
5.4.4	Präparate, deren fraktursenkende Wirkung am besten belegt ist	235
5.4.4.1	Gibt es Subgruppen-spezifische Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit?	236

	Patienten mit hohem und niedrigem Knochenumbau	236
	Jüngerer versus älteres Lebensalter	236
	Unterschiede im Body-Mass-Index	237
	Rauchen	237
	Zahl der prävalenten Frakturen	238
5.4.4.2	Generelle Anmerkungen zur Wirksamkeit antiosteoporotischer Pharmaka bei nonvertebralen Frakturen und insbesondere Schenkelhalsfrakturen	239
5.4.4.3	Generelle Anmerkungen zu Bioäquivalenzstudien	242
5.4.4.4	Einzeldarstellung der in Bezug auf Frakturen mit A klassifizierten Pharmaka	243
	Alendronat	243
	Ibandronat	247
	Östrogentherapie	249
	Raloxifen	249
	Risedronat	252
	Teriparatid	256
	Strontiumranelat	260
5.4.5	Weitere Osteoporose-Medikamente	262
	Alfacalcidol	263
	Calcitonin	264
	Clodronat	265
	Etidronat	266
	Fluoride	267
	Nandrolondecanoat	268
	Pamidronat	269
	Testosteron	269
	Zoledronat	271
5.4.6	Andere diskutierte medikamentöse Möglichkeiten zur Reduktion des Frakturrisikos	271
5.4.7	Kombinationstherapie	272
5.4.8	Sequenzielle Therapie	274
5.4.9	Therapiedauer	274
6	Kontrollen	277
6.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	278
	Was soll überprüft werden?	278
	Wie kann die Compliance gefördert werden?	278
6.2	Basislabor	279
6.3	Kontrolluntersuchungen der Knochendichte	280
	Zur Beurteilung der Indikation bei Beginn einer medikamentösen Therapie	280
	Zur Therapiekontrolle unter einer medikamentösen Therapie	282

6.4	Röntgendiagnostik der Wirbelsäule	283
6.5	Knochenmarker	283
6.6	Gibt es ein medikamentöses Therapieversagen?	285
	Knochendichte	285
	Frakturen	285
6.7	Verlaufskontrollen nach einer vorübergehenden medikamentösen Therapie	286
7	Vergleich der DVO-Leitlinie mit anderen Leitlinien zur Osteoporose	287
8	Umsetzungen der Empfehlungen der DVO-Leitlinie in die Praxis	295
8.1	Generelle Bemerkungen	295
8.2	Organisatorische Hindernisse	295
	Präventive Maßnahmen	295
	Basisdiagnostik	296
	Therapie	296
8.3	Regionale Besonderheiten	297
8.4	Praxistauglichkeit der Leitlinie	297
8.5	Ambulante und stationäre Leistungen	298
8.6	Zusätzliche Kosten durch eine Implementierung	298
8.7	Abwägung Kosten, Nutzen, Risiken	299
8.8	Mögliche Strategien zu Verhaltensänderungen bei eigenverantwortlichen Maßnahmen	301
	Beratungen, Schulungen, Informationen	301
8.9	Rolle der Selbsthilfegruppen	302
8.10	Defizite in Aus- und Weiterbildung	304
8.11	Möglichkeiten der Implementierung	305

8.12	Wo besteht besonderer Forschungsbedarf?	305
	Prävention der Osteoporose	305
	Risikofaktoren	306
	Diagnostik von Frakturen und Risikopersonen.....	306
	Therapie der Osteoporose	306
	Monitoring von Risikopersonen.....	306
9	Autorinnen und Autoren, Ablauf der Leitlinienerstellung	307
9.1	Arbeitsgruppenmitglieder	307
9.2	Ablauf der Leitlinienerstellung	315
	Nominierungsprozess der Arbeitsgruppenmitglieder.....	315
	Grundlagen der Mitgliedschaft	316
	Abstimmungskriterien	316
9.3	Kritische Bewertung der Leitlinienerstellung	317
	Festlegung des Schwellenwertes für eine medikamentöse Therapieindikation.....	317
	Wünschenswerte versus tatsächliche Versorgung.....	318
	Repräsentativität der Arbeitsgruppe.....	318
9.4	Finanzierung	318
9.5	Interessenskonflikte	318
9.6	Aktualisierungen	319
	Planmäßige Aktualisierungen	319
	Akute Aktualisierungen	319
10	Anhang: Die Leitlinie – auf einen Blick	321

1 Hintergrund und Entwicklung

1.1 Einführung

Gründe für die Entwicklung und fortlaufende Aktualisierung der Leitlinie

Die Osteoporose ist ein gesellschaftlich und ökonomisch prioritäres Gesundheitsproblem. Osteoporotische Frakturen führen nicht nur zu irreversiblen Einbußen an Lebensqualität und Behinderungen, sondern sie verursachen nach konservativen Schätzungen in Deutschland derzeit jährlich auch etwa 2,5–3 Mrd. € an direkten und indirekten Kosten. Hochrechnungen zufolge wird das Problem der Fragilitätsfrakturen in den kommenden Jahrzehnten aufgrund der demographischen Entwicklung an Brisanz um ein Vielfaches zunehmen.

Die S3-Leitlinien 2006 des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e. V. (DVO) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und Männern ab dem 60. Lebensjahr sind die Weiterentwicklung der 2003 verabschiedeten Leitlinien des DVO zur Osteoporose bei Frauen nach den Wechseljahren und im Alter (Pfeilschifter 2003; Pientka et al. 2003; Scheidt-Nave et al. 2003; www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien).

Änderungen gegenüber der Erstversion

Im Unterschied zur DVO-Leitlinie aus dem Jahr 2003 werden die postmenopausale Osteoporose und die Osteoporose im Alter in der neuen Version der DVO-Leitlinie gemeinsam dargestellt. Auf der einen Seite gibt es viele Besonderheiten im höheren Lebensalter, die für eine getrennte Leitlinie sprechen. So sind periphere Frakturen im höheren Lebensalter in der Regel das Ergebnis der Interaktion von neuromuskulärer Funktion (Sturz) und Knochenbeschaffenheit und erfordern deswegen die zusätzliche Berücksichtigung der Sturzkrankheit. Andererseits gibt es zahlreiche diagnostische, prognostische und therapeutische Gemeinsamkeiten, die für die Zusammenfassung dieser beiden Osteoporoseformen in einer Leitlinie sprechen. Die Arbeitsgruppe hat sich wegen der in weiten Teilen ähnlichen diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen bei beiden Formen bei der Aktualisierung der Leitlinie für eine gemeinsame Darstellung entschieden – unter Betonung der Besonderheiten, die das höhere Lebensalter mit sich bringt. Diese Besonderheit spiegelt sich bereits in der zentralen Bedeutung des Lebensalters für die Empfehlungen zur Veranlassung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen wider.

In die aktualisierte DVO-Leitlinie wurden Diagnostik und Therapie der Osteoporose beim Mann ab dem 60. Lebensjahr neu aufgenommen. Auch wenn die Studienlage zur Diagnostik und Therapie des Mannes gegenüber der postmenopausalen Frauen immer noch schlechter ist, gibt es inzwischen hinreichend Daten, um auch für den Mann ab einem Alter von 60 Jahren Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie geben zu können.

Seit der Verabschiedung der DVO-Leitlinien im Jahr 2003 sind neue relevante Ergebnisse aus epidemiologischen Studien in Bezug auf sich ergänzende Risikofaktoren für

Frakturen publiziert worden. Diese Studienergebnisse erlauben zunehmend eine Risikoabschätzung auf der Grundlage einer Kombination aus mehreren unabhängigen klinischen Faktoren und der Knochendichte, bei der nicht mehr das relative Risiko der einzelnen Faktoren im Mittelpunkt der Risikobetrachtung und der Therapieentscheidung steht, sondern das absolute Frakturrisiko in einem definierten Zeitraum, das sich aus der Interaktion dieser Faktoren ergibt. Damit vollzieht sich derzeit hinsichtlich der Empfehlungen zur Durchführung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen auch in der Osteologie ein Übergang von einer relativen Risikobetrachtung und fixen Schwellenwerten einzelner Risikofaktoren wie der Knochendichte hin zu einer absoluten Risikobetrachtung mit variablen Schwellenwerten der einzelnen Risikofaktoren, wie er bereits bei den kardiovaskulären Erkrankungen stattgefunden hat. Die aktuelle Version der DVO-Leitlinie wird dieser neuen Risikobeurteilung gerecht. Viele „geübte“ Risikobeurteilungen ändern sich durch diese Umstellung von relativen auf absolute Frakturrisiken. Während die Erstversion der Leitlinie das Frakturrisiko jüngerer Personen eher überbewertet hat, betont die neue Version vor allem den bisher unzureichend in Anspruch genommenen hohen Nutzen einer Diagnostik und Therapie im höheren Lebensalter.

Neben der Verbesserung der Frakturrisikobeurteilung hat es seit 2003 auch eine Fülle neuer Studien zur Therapie der Osteoporose gegeben. Mehrere neue Präparate sind zwischen 2003 und dem Ende des Literatursuchraums im Februar 2005 zugelassen und in diese Version der Leitlinie einbezogen worden.

Schließlich gibt es zahlreiche neue Studien zur Auswirkung osteoporotischer Frakturen auf die Morbidität und Mortalität der Betroffenen, die es erlauben, die Osteoporose als Krankheitsbild besser zu verstehen. Auch diese klinischen Erkenntnisse sind in die neue Version der Leitlinie eingeflossen.

Umgang mit der Leitlinie

An dieser Stelle sollen vorab einige generelle Bemerkungen zum Umgang mit der Leitlinie und mit den hier vorgenommenen Kategorisierungen gemacht werden. Die Leitlinie hat das Ziel, sowohl dem Arzt als auch dem Patienten durch eine ausführliche Präsentation und Diskussion aktueller, dem derzeitigen Wissensstands entsprechender Erkenntnisse eine Entscheidungshilfe bei den wichtigsten Problemen der Diagnosestellung, der Prophylaxe und der Therapie der Osteoporose zu geben. Sie stützt sich dabei auf Analysen, die der einzelne Arzt und Patient aus seinem Erfahrungsbereich heraus schwer selbst vornehmen kann und bei denen er auf externe Empfehlungen angewiesen ist. Wie bei jeder Leitlinie orientieren sich diese Hilfestellungen an durchschnittlichen Situationen, von denen im Einzelfall abgewichen werden kann und muss. Für die individuelle Diagnostik und Therapie ist letztlich das Gesamtbild des Patienten entscheidend, das eine Leitlinie in seiner Individualität nicht abbilden kann. Die in der Leitlinie gegebenen Empfehlungen stellen lediglich eine Richtschnur für typische klinische Konstellationen dar. Konstellationen der Entscheidungsfindung, bei denen solche Abweichungen häufig erforderlich sind, wie dies bei den Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Fall ist, greift die Leitlinie explizit auf und schlägt hier Handlungskorridore vor, die bei der individuellen Entscheidungsfindung helfen sollen.

Viele der in Leitlinien gegebenen konkreten Angaben zu Schwellenwerten entsprechen dem in der externen Diskussion mit den Anwendern geäußerten Wunsch nach prak-

tikablen Kategorisierungen. Zu Beginn der Aktualisierung dieser Leitlinie fand eine Diskussion der Arbeitsgruppenmitglieder statt, bei der die Vor- und Nachteile mehr allgemein gehaltener Empfehlungen im Vergleich zu konkreten Kategorisierungen diskutiert wurden. Die Arbeitsgruppenmitglieder waren sich darin einig, dass die Vorteile einer Kategorisierung bei der praktischen Anwendbarkeit der Leitlinie überwiegen. Es muss aber betont werden, dass es sich bei den Grenzen dieser Kategorien nicht um pathophysiologisch scharf definierte Grenzen handelt, sondern um fließende oder aufgrund der eingeschränkten Studienlage unscharfe Sachverhalte, die jeweils mit einem mehr oder weniger großen Vertrauensintervall verbunden sind. Eine zu enge Auslegung der Grenzen dieser aus Praktikabilitätsgründen vorgenommenen Kategorisierungen würde einer Pseudogenauigkeit entsprechen, die der vorhandenen Evidenz nicht gerecht wird.

Pfeilschifter J. Einführung und Entwicklungsprozess: Warum Osteoporose-Leitlinien? *Osteologie* 2003; 12: 54–62.

Pientka L, Baum E, Götte S, Kruse HP, Lüttje D, Pfeilschifter J, Ringe JD. DVO-Leitlinie Osteoporose des älteren Menschen. *Osteologie* 2003; 12: 93–118.

Scheidt-Nave C, Baum E, Dören M, Hadji P, Keck E, Minne H. DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteologie* 2003; 12: 63–92.

1.2 Auftraggeber

Auftraggeber der Leitlinie ist der Dachverband Osteologie e. V. (DVO) (www.dv-osteologie.org). Er ist die multidisziplinäre und länderübergreifende Vereinigung aller Fachgesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz, die sich überwiegend oder mit einem wissenschaftlichen Schwerpunkt mit Knochenerkrankungen beschäftigen.

Der Dachverband Osteologie ist ein Zusammenschluss der folgenden Vereinigungen:

- Deutsche Akademie der osteologischen und rheumatologischen Wissenschaften
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Osteologie
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Sektion Osteologie
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Kommission für Osteologie und Arbeitsgemeinschaft Osteologie
- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Arbeitsgemeinschaft Osteologie
- Deutsche Menopause Gesellschaft
- Interdisziplinäre Gesellschaft für Orthopädische und Unfallchirurgische Schmerztherapie, Sektion Osteologie
- Orthopädische Gesellschaft für Osteologie
- Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie
- Österreichische Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels
- Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose

Der Dachverband Osteologie hat sich unter anderem zum Ziel gesetzt, im Namen der genannten Fachgesellschaften evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose zu geben und diese fortlaufend zu aktualisieren.

1.3 Gegenstand der Leitlinie

Gegenstand der Leitlinie sind Prävention, Diagnose und Therapie der primären Osteoporose der postmenopausalen Frau und des Mannes ab dem 60. Lebensjahr. Für alle Formen der Osteoporose, bei denen eine sekundäre Ursache eine wesentliche attributable Ursache ist, gilt diese Leitlinie nicht. Hier wird auf die Empfehlungen der einzelnen Fachgesellschaften verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich diese besonderen Formen der Osteoporose jeweils fallen. Für den Spezialfall der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose wird auf eine eigene DVO-Leitlinie verwiesen (www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien).

1.4 Wer ist die Patienten-Zielgruppe der Leitlinie?

Zielgruppe dieser Leitlinie sind postmenopausale Frauen und Männer ab dem 60. Lebensjahr. Diese Altersgrenze wurde gewählt, da bei Frauen nach der Menopause die Inzidenz der Osteoporose und osteoporotischer Frakturen deutlich zunimmt (s. Kap. 2.2). Das Gleiche gilt für den älteren Mann. Für jüngere Frauen und Männer gibt es – mit Ausnahme einzelner sekundärer Formen einer Osteoporose – nur wenige Daten zur bestmöglichen Diagnostik und Therapie, sodass für Patienten dieser Altersgruppe mit einer manifesten Osteoporose auf Experten verwiesen wird. Die in der Leitlinie gegebenen Empfehlungen sind auf diesen jüngeren Personenkreis nicht unmittelbar übertragbar.

1.5 An wen wendet sich die Leitlinie?

Adressaten sind sowohl alle primärversorgenden und anderen Ärzte, die Patienten mit einer Osteoporose behandeln, als auch die Patienten selbst. Hierfür wird die 2003 in Kooperation mit den im Dachverband deutschsprachiger Osteoporose-Selbsthilfverbände und patientenorientierter Osteoporose-Organisationen (DOP) vertretenen Organisationen erstellte Patientenleitlinie aktualisiert.

1.6 Für wen ist die Leitlinie nicht gedacht?

Für prämenopausale Frauen, jüngere Männer, Kinder und Jugendliche gilt diese Leitlinie nicht. Die Leitlinie gibt auch keine Empfehlungen zu den besonderen Formen einer sekundären Osteoporose. Hier gibt es oft Gesichtspunkte der Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung, die eine unmittelbare Übertragbarkeit der Empfehlungen der DVO-Leitlinie zur postmenopausalen Frau und zum älteren Mann nicht erlauben.

1.7 Was sind die Ziele der Leitlinie?

Ein Ziel der Leitlinie sind Schlüsselempfehlungen für die Prävention von osteoporotischen Frakturen und für eine in Bezug auf Kosten und Nutzen abgewogene, praktikable Identifikation, Beratung und Therapie von Risikopersonen für osteoporotische Frakturen. Die Empfehlungen sollen Versorgungsabläufe optimieren, Frakturen verhindern, klinische Resultate von Frakturen verbessern sowie die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit der Betroffenen erhalten. Dabei geht die Leitlinie auch auf mögliche Risiken und Nebenwirkungen der empfohlenen Vorgehensweise ein und nimmt dezidiert Stellung zu Maßnahmen, die derzeit als unzweckmäßig oder unzureichend untersucht erachtet werden. Gleichzeitig soll aufgezeigt werden, an welchen Stellen der größte Bedarf an Forschung und strukturellen Änderungen des Versorgungsablaufs besteht.

1.8 Auf welche Quellen stützt sich die Leitlinie?

Erstversion – Suchzeitraum bis Juli 2002

Die Literatursuche der ersten Leitlinienversion, auf deren Systematik auch die aktualisierte Version aufbaut, wurde im Zeitraum bis Juli 2002 anhand von Suchbegriffen bzw. Kombinationen von Suchbegriffen vorgenommen. Die Recherche erstreckte sich vorrangig auf vorhandene Leitlinien, systematische Reviews, Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte, Metaanalysen und randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die seit 1996 veröffentlicht bzw. auf den neuesten Stand gebracht wurden. Bei hierdurch unzureichend abgedeckten Fragestellungen wurde die Recherche auf die Originalliteratur, nichtsystematische Übersichtsarbeiten und Konsensusberichte ausgedehnt. Gesucht wurde über folgende elektronische Datenbanken, Suchmaschinen und Internet-Quellen:

- **Datenbanken:** Leitlinien-Datenbank der ÄZQ (www.leitlinien.de); Cochrane Library (www.cochranelibrary.com/enter) mit Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Database und Database of Reviews of Effectiveness (DARE); Datenbanken der International Society of Technology Assessment in Health Care (www.istahc.org), der International Network of Agencies for Health Technology (www.inahta.org) und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (www.dimdi.de); Medline (Pubmed)
- **Internet-Seiten:** www.aatm.es (Catalan Agency for Health Technology Assessment); www.ama-assc.org (American Medical Association); www.ccohta.ca (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment); www.nzgg.org.nz (New Zealand Guidelines Group); www.rcplondon.ac.uk (Royal College of Physicians); www.sign.ac.uk (Scottish Intercollegiate Guidelines Network); www.arzneitelegramm.de; www.evidence.de (Leitlinien-Netzwerk der Universität Witten-Herdecke)

Die weitere Auswahl der hierdurch identifizierten Literaturstellen erfolgte durch Lesen der Abstracts und erstreckte sich auf Untersuchungen bei postmenopausalen Frauen. Arbeiten mit ausdrücklicher Beschränkung auf sekundäre Formen der Osteoporose

(z. B. der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose) wurden ausgeschlossen. Da die Effektivität prophylaktischer bzw. therapeutischer Interventionen derzeit nur am klinischen Endpunkt „Fraktur“ gemessen werden kann, wurden randomisierte kontrollierte Untersuchungen (RCTs) zur speziellen Pharmakotherapie der Osteoporose nur dann berücksichtigt, wenn Frakturdaten berichtet wurden. Dabei wurde unterschieden, ob Frakturen im Studienplan als primärer oder sekundärer klinischer Endpunkt vorgesehen waren oder lediglich als unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden. Bei allen Themen, zu denen seit 2003 systematische Reviews oder Metaanalysen und Studien mit einer höhergradigen Evidenz als der bis zum Jahr 2003 vorliegenden erschienen sind, ist eine entsprechende Aktualisierung erfolgt.

Suchzeitraum von Juli 2002 bis Februar 2005

Die Literatursuche im Rahmen der Aktualisierung erfolgte in Medline (Hand Search) nach folgenden Suchbegriffen: **Osteoporosis, Bone, Fracture, Fall, Parathyroid Hormone**. Zusätzliche Literaturrecherchen (Hand Search) wurden in den folgenden Fachzeitschriften vorgenommen:

- American Journal of Epidemiology
- Journal of the American Medical Association
- Journal of Clinical Investigation
- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
- Clinical Endocrinology
- European Journal of Endocrinology
- Endocrinology
- Endocrine Reviews
- Lancet
- New England Journal of Medicine
- Annals of Internal Medicine
- Calcified Tissue International
- Bone
- Trends of Endocrinology and Metabolism
- Osteoporosis International
- Journal of Bone and Mineral Research
- British Medical Journal (ab 10.01.2004)
- Spine (ab 10.01.2004)
- American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation (ab 10.01.2004)

Außerdem wurden Recherchen zu Leitlinien, HTA-Berichten und Metaanalysen in folgenden Datenbanken vorgenommen:

- Leitliniendatenbanken: www.leitlinien.de
- Cochrane Collaboration (auch HTA-Datenbank)

Die Auswahl der Literaturstellen erfolgte anhand des Abstracts und der Kriterien für die nachfolgend beschriebene Berücksichtigung bei der Aktualisierung der Leitlinien. Im Suchzeitraum von Juli 2002 bis Februar 2005 fielen 34 283 Artikel unter den eingangs genannten Stichworten an. Davon wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Literaturstellen als Leitlinien-relevant gesichtet.

Tabelle 1 Thematische Zuordnung der gesichteten Literaturstellen

Thema	Zahl der gesichteten Literaturstellen
Pathophysiologie	153
Epidemiologie	144
Klinik	34
Diagnose, Prädiktion	179
Behandlung, pharmakologisch	195
Behandlung, nichtpharmakologisch	151
Sekundäre Osteoporoseformen	196
Versorgung, Kosten	101
Reviews	111
Gesamt	1 264

Auswahlkriterien

Aufgrund der großen Zahl von Artikeln bestand einerseits der Wunsch nach sehr strikten Auswahlkriterien, gemäß denen ein Großteil der Literatur bereits im Vorfeld von einer weiteren Analyse ausgeschlossen werden könne. Auf der anderen Seite war die Arbeitsgruppe der Meinung, dass trotz der Tatsache, dass ein Großteil der Literatur letztendlich für die Bestimmung von Evidenz nicht relevant sei, dies nicht ein A-priori-Kriterium für deren Ausschluss vom Bewertungsprozess sein könne. Weiterhin wurde diskutiert, dass im Bereich der Diagnose durch Benutzung der Oxford-Kriterien (insbesondere für Verfahren, bei denen keine Studien mit höchstem Evidenzgrad vorlägen) auch Studien mit Evidenzen niedrigen Grades in die Bewertung aufgenommen werden müssten, was automatisch die Berücksichtigung von Surrogatparametern, wie z. B. der Knochendichte, bedeute. Weiterhin wurde auf der einen Seite die Mitberücksichtigung ökonomischer Kriterien infrage gestellt, auf der anderen Seite aber argumentiert, dass gemäß den ÄZQ-Empfehlungen ökonomische Aspekte beibehalten werden sollten. Aus dieser Diskussion wurden folgende Kriterien abgeleitet:

Literaturquellen zu den Themen Prävention, Therapie und Schaden-Nutzen

1. Bei der speziellen Pharmakotherapie oder Anwendung von Hilfsmitteln wurden Studien mit dem Endpunkt Fraktur und/oder Lebensqualität und/oder funktionelle Einschränkungen berücksichtigt.
2. Im Falle der begleitenden Wirkungen einer Maßnahme wurden auch Studien mit **relevanten anderen klinischen Endpunkten** (z. B. Mammakarzinom bei Hormontherapie) berücksichtigt.
3. Bei Empfehlungen zum **Lebensstil** wurden ausnahmsweise auch Studien zu Surrogatparametern berücksichtigt, wenn konsistente Langzeitbeobachtungen vorlagen.
4. Studien mit **ökonomischen** Kriterien wurden ebenfalls berücksichtigt.

Literaturquellen zu den Themen Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose und Therapie-monitoring

1. Es wurden Studien berücksichtigt, bei denen die Beobachtungen a priori als Studienziel definiert worden sind und die hypothesengesteuert waren.
2. Es wurden Studien mit Frakturen und/oder Lebensqualität sowie, falls erforderlich, Surrogatparametern als Endpunkt berücksichtigt.
3. Bei Studien zu Risikofaktoren wurden kontrollierte Beobachtungsstudien in definierten Populationen mit einem adjustierten relativen Risiko (RR) oder einer Odds-Ratio (OR) 2 für den zu betrachtenden Risikofaktor oder mit Angaben zum absoluten Frakturrisiko berücksichtigt.
4. Studien mit **ökonomischen** Kriterien wurden berücksichtigt.

Literaturquellen zu den Themen Prävalenz und Inzidenz

1. Berücksichtigt wurden **Populationsstudien** mit guter Studienqualität.
2. Berücksichtigt wurden Studien, deren Übertragbarkeit auf den **deutschsprachigen Raum** möglich ist.

Datenrecherche zur Bestimmung der Frakturrisikogradienten

Die Recherche zur Bestimmung des absoluten Frakturrisikos machte eine Analyse der gesamten verfügbaren Literatur notwendig. Zur Ermittlung der zur Bestimmung der Frakturrisikogradienten relevanten Studien wurde deshalb eine systematische Literatursuche bei Medline durchgeführt, wobei über Suchbegriffe wie **bone density, fracture, osteoporosis, odds ratio, risk ratio, absorptiometry, quantitative ultrasound, speed of sound, broadband ultrasound attenuation** und **computed tomography** relevante Studien herausgefiltert wurden.

Vom Studiendesign wurden für diese Fragestellung nur Studien ausgewertet, die folgende Anforderungen erfüllten:

1. prospektive oder Querschnittsstudie zur Frakturassoziation
2. Studien mit Berechnungen von altersadjustierten standardisierten OR oder RR
3. Sofern es sich nicht um populationsbasierte Studien handelte, wurden nur Untersuchungen berücksichtigt, bei denen parallel zum zu evaluierenden Verfahren an gleichem Patientenkollektiv auch eine zentrale DXA-Messung durchgeführt wurde.
4. Die Ergebnisse einiger weniger Studien, die nicht alle diese Kriterien erfüllten, aber dennoch wertvolle komplementäre Informationen lieferten, werden in den Anmerkungen zu den Tabellen kommentiert.

Fristen des Suchzeitraums

Um ein Bias in der Einbeziehung therapeutischer Studien in die Leitlinie zu vermeiden, wurden von der Arbeitsgruppe frühzeitig Fristen für den Suchzeitraum festgelegt. Danach wurden Publikationen aus Therapiestudien nur bis zum **1. Februar 2005** berücksichtigt. Publikationen, die sich an diesem Stichtag im Druck befanden und mit den gleichen Suchkriterien, z. B. in Medline, gefunden werden konnten, wurden ebenfalls einbezogen. Das Gleiche galt für Prepress- und Onlinepublikationen therapeutischer Studien, sofern eine eingehende Beurteilung der Daten zum Stichtag möglich

Tabelle 2 Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Evidenzgrade	
1 ⁺⁺	Metaanalyse oder systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien oder randomisierte kontrollierte Studien mit sehr guter Qualität
1 ⁺	gut durchgeführte Metaanalysen oder systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien oder randomisierte kontrollierte Studien mit sehr niedrigem Risiko für Verzerrung (Bias)
1 ⁻	Metaanalyse oder systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien oder randomisierte kontrollierte Studien mit hohem Risiko für Bias der Studienergebnisse
2 ⁺⁺	guter systematischer Überblick von Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien, gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer hohen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
2 ⁺	gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer mäßigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
2 ⁻	gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem hohen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer niedrigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
3	nichtanalytische Beobachtungsstudien wie z. B. Fallserien, Fallbeschreibungen
4	Expertenmeinung, Konsensuskonferenz

war. In Bezug auf Studien zur Prävention und Diagnostik galten dieselben Fristen. Als einzige Ausnahme wurden die Ergebnisse einzelner wichtiger Metaanalysen, die im Zeitraum von Februar bis August 2005 publiziert wurden, ebenfalls in die Leitlinie eingeschlossen.

Evidenz-Bewertung

Für die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz des gesichteten Datenmaterials und die Ableitung des Empfehlungsgrades für die einzelnen in der Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen wurden in der ersten Version der Leitlinie die vom Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Tab. 2 und Tab. 3) vorgeschlagenen Kriterien zugrunde gelegt (SIGN 50: A guideline developer's handbook, Februar 2001; www.sign.ac.uk). Diese Kriterien bilden aber nur therapeutische Studien angemessen ab. Die Oxford-Kriterien (Tab. 4 und Tab. 5) sind hier differenzierter, aber zur Bewertung von Therapiestudien bisher weniger gebräuchlich. Die Arbeitsgruppe hat deshalb beschlossen, für Diagnostik, Prognose und Differenzialdiagnostik die Oxford-Kriterien und für alle anderen Fragestellungen wie in der ersten Version die SIGN-Kriterien zu benutzen.

Modifizierte Empfehlungsgrade nach den Oxford-Kriterien bei den Fall-Kontroll-Studien und bei assoziativen Beziehungen

In Bezug auf die Oxford-Evidenzgrade musste den bei Frakturstudien im Osteoporosebereich am häufigsten vorkommenden **Fall-Kontroll-Studien** ein Stellenwert zugeordnet werden – sie fehlen in der Sparte *Prognostische Verfahren* bei den Oxford-Kri-

Tabelle 3 Ableitung des SIGN-Empfehlungsgrades

Empfehlungsgrad SIGN	Grundlage der wissenschaftliche Evidenz
A	mindestens eine Studie des Evidenzgrades 1 ⁺⁺ mit direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation oder mehrere Studien des Evidenzgrades 1 ⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation
B	Studien bis zum Evidenzgrad 2 ⁺⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation oder Extrapolation von Studien mit Evidenzgrad 1 ⁺⁺ oder 1 ⁺
C	Studien bis zum Evidenzgrad 2 ⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation oder Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2 ⁺⁺
D	Evidenzgrad 3 oder 4 oder Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2 ⁺

terien. Analog zu den Oxford-Kriterien für *Therapiestudien* wurde den Fall-Kontroll-Studien der **Evidenzgrad 3b** zugewiesen, welcher in den Oxford-Kriterien bei prognostischen Verfahren undefiniert ist. Entsprechend wäre ein **systematischer Review** von Studien mit Evidenzgrad 3b oder besser mit **Evidenzgrad 3a** zu bewerten.

Tabelle 4 Oxford-Kriterien (Mai 2001)

Evi- denz- grad	Therapie/Präven- tion/Ätiologie/ Schaden	Prognose	Diagnose	Differenzialdia- gnose/Symptom/ Prävalenz
1a	systematischer Review von RCTs ¹ (mit Homogenität der Studienergebnisse)	systematischer Review von Kohortenstudien mit Validierung in verschiedenen Populationen (mit Homogenität der Studienergebnisse)	systematischer Review von diagnostischen Studien des Evidenzgrades 1; klinische Entscheidungsregeln von 1b-Studien aus verschiedenen klinischen Zentren (mit Homogenität der Studienergebnisse)	systematischer Review von prospektiven Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
1b	individuelle RCTs (mit kleinem KI ²)	individuelle prospektive Kohortenstudien mit 80% Follow-up; klinische Entscheidungsregeln, die nur in einer Population validiert wurden	validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; klinische Entscheidungsregeln, die nur innerhalb eines klinischen Zentrums evaluiert wurden	prospektive Kohortenstudien mit gutem Follow-Up
1c	Alles oder Nichts	Alles-oder-Nichts-Fallserien	absolute Splns ³ und SnOuts ⁴	Alles-oder-Nichts-Fallserien

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Evi- denz- grad	Therapie/Präven- tion/Ätiologie/ Schaden	Prognose	Diagnose	Differenzialdia- gnose/Symptom/ Prävalenz
2a	systematischer Review von Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	systematischer Review von retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen aus RCTs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	systematischer Review von diagnostischen Studien mit einem Evidenzgrad > 2 (mit Homogenität der Studienergebnisse)	systematischer Review von 2b- und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
2b	einzelne Kohortenstudien (einschließlich RCTs mit niedriger Studienqualität, z. B. < 80 % Follow-up)	retrospektive Kohortenstudie oder Follow-Up von unbehandelten Patienten einer RCT; Ableitung von klinischen Entscheidungsregeln oder Validierung nur aufgrund von „Split-Sample“	explorative Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; klinische Entscheidungsregeln unter Ableitung oder Validierung aus „Split-Sample“	retrospektive Kohortenstudien mit schlechtem Follow-up
2c	„Outcomes“-Forschung, ökologische Studien	„Outcomes“-Forschung		ökologische Studien
3a	systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)		systematischer Review von 3b- und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	systematischer Review von 3b- und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
3b	einzelne Fall-Kontroll-Studien		nichtkonsequente Studien oder ohne konsistente Anwendung eines Referenzstandards	nichtkonsequente Kohortenstudien oder sehr limitierte Population
4	Fallserien (und Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien von schlechter Studienqualität)	Fallserien (und prognostische Kohortenstudien von schlechter Studienqualität)	Fall-Kontroll-Studie mit schlechtem oder nicht unabhängigem Referenzstandard	Fallserien oder abgelöste Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen			

¹ randomisierte kontrollierte Studien² Konfidenzintervall³ Spln bedeutet, dass die Spezifität eines diagnostischen Befundes so hoch ist, dass ein positiver Befund die Diagnose belegt.⁴ SnOut bedeutet, dass die Sensitivität eines diagnostischen Befundes so hoch ist, dass ein negativer Befund die Diagnose widerlegt.

Tabelle 5 Ableitung des Oxford-Empfehlungsgrades

Empfehlungsgrad Oxford	Grundlage der wissenschaftliche Evidenz
A	konsistente Studien des Evidenzgrades 1
B	konsistente Studien des Evidenzgrades 2 oder 3 oder Extrapolationen ¹ von Studien des Evidenzgrades 1
C	Studien des Evidenzgrades 4 oder Extrapolationen von Studien des Evidenzgrades 2 oder 3
D	Studien des Evidenzgrades 5 oder sehr inkonsistente oder widersprüchliche Studien jedes Evidenzgrades

¹ „Extrapolationen“ bezieht sich auf die Anwendung von Daten in einer Situation, die sich klinisch deutlich von der originalen Studiensituation unterscheidet.

Für die speziellen Aspekte der Frakturrisikoabschätzung, insbesondere die Einschätzungen der Übertragbarkeit von Ergebnissen auf neuere Geräte und Verfahren, waren weitere Konkretisierungen erforderlich, die wie folgt bewertet wurden:

- Gab es für ein Verfahren für keine Frakturart Daten zu Risikogradienten, aber zumindest für eine Frakturart Korrelationsdaten zu einem mit Evidenzgrad 1 klassifizierten Referenzverfahren, die einen Fehler des Schätzwertes $< 0,7$ Standardabweichungen der Populationsvarianz aufwiesen, so wurde das Verfahren auf Evidenzgrad 5 eingestuft; ihm wurden die Risikogradienten des entsprechenden Referenzverfahrens zugewiesen.
- Gab es für ein Verfahren für keine Frakturart Daten zu Risikogradienten, aber zumindest für eine Frakturart Korrelationsdaten zu einem mit Evidenzgrad 1 klassifizierten Referenzverfahren, die einen Fehler des Schätzwertes $< 0,3$ Standardabweichungen der Populationsvarianz aufwiesen, so wurde das Verfahren auf demselben Evidenzgrad wie das Referenzverfahren eingestuft und es wurden ihm die Risikogradienten des Referenzverfahrens zugewiesen.
- Es erfolgte die Adaptation und Konkretisierung der Empfehlungskriterien des *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* für prognostische Verfahren zum Zweck der Frakturrisikovorhersage. Nachweise müssen für jede der Frakturarten separat erbracht werden.

Empfehlungsgrade: Positiv-Empfehlungen

- **Empfehlungsgrad A** wurde zuerkannt, wenn für die jeweilige Frakturart mindestens eine Studie vom Evidenzgrad 1a oder mehrere konsistente Studien mit Evidenzgrad 1b veröffentlicht worden waren; dies wurde durch die Bewertung „Eignung nachgewiesen (EBM Grad A)“ gekennzeichnet.
- **Empfehlungsgrad B** wurde zuerkannt, wenn für die jeweilige Frakturart mindestens eine Studie vom Evidenzgrad 2a oder 3a oder mehrere konsistente Studien mit Evidenzgrad 2b, 2c oder 3b veröffentlicht worden waren; dies wurde durch die Bewertung „Eignung bedingt belegt (EBM Grad B)“ gekennzeichnet.
- **Empfehlungsgrad C** wurde zuerkannt, wenn für die jeweilige Frakturart mehrere Studien mit Evidenzgrad 4 oder besser oder für jede der Frakturarten zumindest eine, aber auch für zumindest eine der Frakturarten nur eine Studie mit Evidenzgrad

3b oder besser veröffentlicht worden waren, sodass die Schwellenwerte nur mit geringer Sicherheit abgeschätzt werden konnten; dies wurde durch die Bewertung „Eignung wahrscheinlich (EBM Grad C)“ gekennzeichnet.

- **Empfehlungsgrad D** wurde zuerkannt, wenn es für die jeweilige Frakturart keine Studie vom Evidenzgrad 4 oder besser gab, sodass die Schwellenwerte nur durch Studien vom Evidenzgrad 5 abgeschätzt werden konnten; dies wurde durch die Bewertung „Eignung begründet vermutet (EBM Grad D)“ gekennzeichnet.

Empfehlungsgrade: Negativ-Empfehlungen

Hatten sich für eine der Frakturarten ausschließlich nichtsignifikante Daten zur Frakturrisikoabschätzung ergeben oder zeigte zumindest eine Studie vom Evidenzniveau 2b oder besser oder mehrere Studien vom Evidenzniveau 3b oder besser nichtsignifikante Daten für die Frakturrisikoabschätzung mit dem zu bewertenden Verfahren (d. h. schlechte oder kontroverse Eignung zur Frakturrisikoabschätzung der betreffenden Fraktur), so war die Eignung des Verfahrens infrage zu stellen. Dies wurde durch die Bewertung „Eignung zweifelhaft“ gekennzeichnet. In Analogie zu den Oxford-Kriterien für positive Ergebnisse wurde ein entsprechender Empfehlungsgrad für die Ablehnung des Verfahrens zugeteilt (d. h. Ablehnung mit Evidenzgrad A wäre am sichersten, mit Evidenzgrad D am unsichersten).

Empfehlungsgrade: Fehlende Empfehlungen

Lagen zu einem Verfahren für die jeweilige Frakturart keine auswertbaren Studien vor, so wurde dies durch die Bewertung „Eignung unklar (keine verwertbaren Daten)“ gekennzeichnet.

1.9 Aufbau der Leitlinie

Die Leitlinie besteht aus einer Langfassung, einer Kurzfassung (auf die nachfolgend hier jedoch nicht eingegangen wird) und einer „Kitteltaschenversion“.

Die **Langfassung** nimmt zu jeder von der Arbeitsgruppe als klinisch relevant betrachteten Fragestellung aus dem klinischen Alltag zur Prävention, Diagnostik bzw. der Therapie der Osteoporose in in sich geschlossenen Unterkapiteln Stellung. Jedem Unterkapitel ist eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen vorangestellt – mit einer für Frauen und Männer getrennten Angabe des Empfehlungsgrades auf der Grundlage der in Kapitel 1.8 angegebenen Evidenz-Kriterien. Im Anschluss an die Empfehlung folgt eine Erläuterung der Aussagen mit Bezugnahme auf die wichtigsten Literaturquellen. Am Ende jedes Unterkapitels sind die Literaturstellen, auf die Bezug genommen wird, einzeln mit Angabe des Evidenzgrades aufgeführt.

Die Langfassung dient dem Primärarzt zum Nachschlagen oder zur Recherche der Grundlagen der in der Kurzversion gegebenen Empfehlungen. Sie dient auch als Beleg für die Recherchen und Bewertungen der Evidenz und erläutert die Konsensusentscheidungen der Arbeitsgruppe.

Die **Kurzfassung** sowie die „**Kitteltaschenversion**“ sind als eigentliches Arbeitsinstrumentarium für den Arzt gedacht. Sie bestehen aus einer Zusammenfassung der wesentlichen diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen der Langfassung.

Zur Vereinfachung wird im Text der Terminus „Patient“ verwendet, dieser schließt (wenn nicht anders vermerkt) männliche *und* weibliche Personen ein.

Verwendung der Begriffe der Prävention

Im nachfolgenden Text wird Prävention wie folgt definiert (Brennecke 2004; Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention 2002):

- **Primäre Prävention** soll das Entstehen einer Osteoporose und osteoporotischer Frakturen verhindern. Darunter fallen z. B. alle unter Allgemeinmaßnahmen aufgeführten Maßnahmen der Leitlinie.
- **Sekundärprävention** zielt darauf, Patienten mit einem hohen Risiko für osteoporotische Frakturen möglichst früh zu entdecken, um rechtzeitige Therapien einleiten zu können. Darunter fallen z. B. die Basisuntersuchungen für Patienten mit einem klinischen Verdacht auf ein hohes Frakturrisiko.

Maßnahmen im Rahmen der **Tertiärprävention** sollen Folge- und Spätschäden bei bereits eingetretenen osteoporotischen Frakturen verzögern, begrenzen oder möglichst verhindern.

Brennecke R. Lehrbuch Sozialmedizin. Bern: Hans Huber, 2004.

Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention. Gegenstandskatalog für die zweite medizinische Staatsprüfung. Gesundheitswesen 2002; 64: 292–7.

2 Definition, Prävalenz, Inzidenz, Krankheitsfolgen

2.1 Definition der Osteoporose

2.1.1 Definition der Osteoporose nach pathophysiologischen Kriterien

Osteoporose ist als Skeletterkrankung definiert, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Die Knochenfestigkeit spiegelt dabei primär das Zusammenwirken von Knochendichte und Knochenqualität wider (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001).

Liegt eine Osteoporose vor und sind bereits eine oder mehrere Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, spricht man von einer manifesten Osteoporose.

Diese Definition der Osteoporose umfasst somit sowohl Erkrankungen, bei denen die Knochenmasse vermindert ist, als auch Erkrankungen, bei denen strukturelle Komponenten des Knochengewebes beeinträchtigt sind. In der Regel geht eine Verminderung der Knochenmasse auch mit einer Verschlechterung der Mikroarchitektur einher. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Mikroarchitektur kann aber bei einer verminderten Knochenmasse sehr unterschiedlich ausfallen (Parkinson u. Fazzalari 2003).

Bei einer **manifesten** Osteoporose kann die Entscheidung, ob und welche Frakturen dabei einer Osteoporose zugeordnet werden, im Einzelfall schwierig sein. Eine Kategorisierung jeder Fraktur bei einer niedrigen Knochendichte als manifeste Osteoporose sollte nicht pauschal erfolgen, sondern nur dann, wenn der Zusammenhang mit einer Osteoporose aus dem Gesamtkontext heraus wahrscheinlich ist.

Knochenerkrankungen, bei denen die Mineralisation des Knochens gestört ist oder bei denen umschriebene Störungen der Knochenmatrixzusammensetzung vorliegen, wie z. B. bei der Osteogenesis imperfecta, fallen nicht unter die Definition einer Osteoporose. Dies ist von praktischer Bedeutung, da vor allem Mineralisationsstörungen, die sich auch durch eine erniedrigte Knochendichte auszeichnen, vor der operationalen Stellung der Diagnose einer Osteoporose auf dem Boden der WHO-Definition von 1994 differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen.

Während die Osteoporose klassischerweise als eine Erkrankung gesehen wird, bei der die Masse und die Architektur des Knochens, nicht aber seine Zusammensetzung geändert ist, werden in den letzten Jahren zunehmend auch Veränderungen der Knochenmatrixzusammensetzung als Teil der Verschlechterung der Mikroarchitektur dem osteoporotischen Formenkreis zugeordnet, sodass sich hier ein gewisser Fluss in der Definition entwickelt hat. Dies gilt auch für einige andere wesentliche Determinanten der Knochenfestigkeit, wie der Knochengröße, die in der Definition der Osteoporose zwar per se nicht enthalten ist, d. h. aber über die Messung der Flächendichte

in der Knochendichtemessung mittels der Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) zumindest teilweise Berücksichtigung findet (Liao et al. 2004).

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785–95.

Liao EY, Wu XP, Liao HJ, Zhang H, Peng J. Effects of skeletal size of the lumbar spine on areal bone density, volumetric bone density, and the diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women in China. J Bone Miner Metab 2004; 22(3): 270–7.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Parkinson IH, Fazzalari NL. Interrelationships between structural parameters of cancellous bone reveal accelerated structural change at low bone volume. J Bone Miner Res 2003; 18(12): 2200–5.

► Evidenzgrad 3b Oxford

2.1.2 Definition der Osteoporose über die Knochendichtemessung

Nach einer operationalen Definition der WHO aus dem Jahr 1994 liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) um mehr als $-2,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert einer 30-jährigen Frau abweicht. Die in Standardabweichungen (standard deviation, SD) angegebene Abweichung der Knochendichte von der einer 30-jährigen Frau wird als T-Wert bezeichnet. Diese operationale Definition kann auf Männer ab dem 50. Lebensjahr übertragen werden.

Neben der histologisch/pathophysiologisch orientierten Definition der Osteoporose unterstützt die Weltgesundheitsorganisation seit 1994 für postmenopausale Frauen eine operationale Definition der Osteoporose. Diese stützt sich auf die Knochendichtemessung als Surrogatparameter zum Nachweis der Verschlechterung der Knochenmasse. Die Weltgesundheitsorganisation hat folgende weitere operationale Definitionen unter Zugrundelegung der Knochendichtemessung vorgegeben:

- **normal:** Knochendichte nicht niedriger als eine SD unterhalb des Mittels für junge erwachsene Frauen (T-Score oberhalb -1)
- **Osteopenie oder erniedrigte Knochendichte:** BMD (bone mineral density) zwischen $1,0$ und $2,5$ SD (T-Score zwischen -1 und $-2,5$)

Bei Frauen mit einer Knochendichte von $-2,5$ SD und mehr unterhalb des Mittelwerts (T-Score $< -2,5$), die bereits ein oder mehrere Frakturen erlitten haben, wird von einer manifesten Osteoporose gesprochen (Kanis u. Gluer 2000; WHO Study Group 1994). Die für die Risikoabschätzung der Knochenbrüchigkeit im nachfolgenden genannten T-Werte gelten nur für die Knochendichtemessung mit der DXA-Methode an der Lendenwirbelsäule oder dem proximalen Femur an den Messfenstern Schenkelhals und Gesamtfemur.

Die T-Werte anderer Knochendichtemessverfahren oder Messlokalisationen weichen von den T-Werten der DXA-Messungen d. h. erheblich ab. Diese operationale Definition der Osteoporose gilt auch nur für die postmenopausale Frau und Männer älter als 50 Jahre. Bei jüngeren Männern, prämenopausalen Frauen und Kindern empfiehlt die

International Society for Clinical Densitometrie die Formulierung „im Altersvergleich erniedrigte Knochendichte“ (Writing Group for the ISCD Position Development Conference 2004). Die auf den T-Werten beruhende operationale Definition der Osteoporose gilt erst nach Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit einer Verminderung des Knochenmineralgehalts einhergehen können. Ein T-Wert in der DXA-Messung von -3 bei einer Mineralisationsstörung ist z.B. definitionsgemäß keine Osteoporose, sondern in diesem Fall assoziiert mit einer Osteomalazie. Die operationale Diagnose einer Osteoporose auf der Grundlage eines DXA-T-Wertes kann also nie alleine aus dem Knochendichtemesswert, sondern nur im Kontext gestellt werden. Seit der Festlegung der WHO-Definition der Knochendichte 1994 auf der Basis damaliger T-Werte haben sich die Referenzkollektive d. h. geändert, sodass in Bezug auf den absoluten Mineralsalzgehalt pro Fläche ein früherer T-Wert von $-2,5$ in etwa einem aktuellen T-Wert von $-2,0$ entspricht.

Seit 1994 hat sich zunehmend gezeigt, dass osteoporotische Frakturen neben dem T-Wert von vielen anderen Faktoren abhängen, die zum großen Teil unter dem Begriff „Knochenqualität“ zusammengefasst werden können. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es kein messtechnisches Verfahren, mit dem sich im Praxisalltag die architektonische Komponente der Osteoporose erfassen lässt. Die Unschärfe der Diagnose einer Osteoporose in Bezug auf eine schlechte Skelettarchitektur bringt es mit sich, dass viele typische osteoporotische Frakturen bei Patienten auftreten, deren T-Werte in der Knochendichtemessung nur osteopenische Messwerte aufweisen (Siris et al. 2004). In einem Teil dieser Fälle wird es sich um falsch-negative Messwerte durch Artefakte der DXA-Messung handeln, in einem anderen Teil aber um Formen der Osteoporose, bei denen die Verschlechterung der strukturellen Komponente der Osteoporose im Vordergrund steht. Bei typischen Wirbelkörperfrakturen ist auch in solchen Fällen – unabhängig davon, dass die Kriterien der WHO-Definition der Osteoporose hier nicht erfüllt sind – die Diagnose einer manifesten Osteoporose zu stellen.

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

Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11(3): 192–202.

Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004; 164(10): 1108–12.

Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. J Clin Densitom 2004; 7(1): 17–26.

2.1.3 Definition der Osteoporose als unabhängiger Risikofaktor für Gebrechlichkeit im klinischen Gesamtkontext

Eine Erniedrigung der Knochendichte ist ein relativer Risikofaktor für Knochenbrüche. Maßgeblich für die **relative** Höhe des Frakturrisikos ist der T-Wert (s. Kap. 4.4.2). Maßgeblich für das **absolute** Risiko für Knochenbrüche ist der Gesamtkontext aus klinischen Risikofaktoren (z. B. Lebensalter, Frakturen, Stürze) und der Knochendichte (s. Kap. 4.1.14) (Empfehlungsgrad A).

Ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus oder eine Hyperlipidämie lassen sich auf der einen Seite, ähnlich wie die Osteoporose, als eigenständige Krankheiten definieren. Diese Erkrankungen können aber andererseits auch als Risikofaktoren für ätiologisch komplexe Krankheiten wie die koronare Herzerkrankung oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit definiert werden. Ähnliches gilt für die Osteoporose. Dieser übergeordneten Risikobetrachtung kommt in Bezug auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen eine entscheidende Bedeutung zu, da nicht mehr ein isoliertes Risiko mit je nach Begleitrisiken sehr unterschiedlicher prognostischer Relevanz therapiert wird, sondern therapeutische Entscheidungen vom Ausmaß des Gesamtrisikos abhängig gemacht werden. Von klinischer Relevanz ist letztlich – unabhängig von allen oben angeführten Definitionsversuchen der Osteoporose – für viele Aspekte des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens vor allem die Aussage, welches Ausmaß der individuellen „Gebrechlichkeit“ jetzt und in den kommenden Jahren bei dem Patienten besteht.

Das Ausmaß der Knochenbrüchigkeit wird über die Knochendichte hinaus von Strukturparametern des Knochens mitbestimmt, die wie die Architektur d. h. in der Definition der Osteoporose enthalten sind, aufgrund mangelnder technischer Möglichkeiten aber derzeit vor allem über klinische Risikofaktoren (Alter, Vorfrakturen) erfasst werden (Kanis et al. 2004). Es wird vor allem bei den peripheren Frakturen entscheidend von extraskelettalen Faktoren wie der Muskelkraft und Koordination und der Sturzneigung mitbestimmt.

Ähnlich wie bei anderen komplexen Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren aufgrund der Frakturdaten prospektiver epidemiologischer Studien zunehmend eine Reihe von klinischen und messtechnischen Risikofaktoren der Knochenbrüchigkeit etabliert, die kombiniert eine bessere Vorhersage des Frakturrisikos erlauben, als dies mit einzelnen Parametern der Fall ist, und bei der die Knochendichtemessung nur ein Teilaspekt ist. So ist z. B. das Frakturrisiko einer postmenopausalen 60-jährigen Frau mit einem T-Wert von -3 ohne Frakturen wesentlich geringer als das einer Frau im gleichen Alter und mit dem gleichen T-Wert, die eine Wirbelkörperfraktur erlitten hat (Ross et al. 2002). Die nachfolgenden Überlegungen zu den Schwellenwerten für eine Diagnose und medikamentöse Therapie der Osteoporose beziehen daher naturgemäß diese Faktoren in die Risikoabschätzung und die Therapieempfehlung der Gebrechlichkeit mit ein.

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfeleger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16(6): 581–9. Epub 2004 Dec 23.

► Review

Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114(11): 919–23.

► Evidenzgrad 1b Oxford

2.2 Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose und ihrer Folgen

Die Prävalenz einer Osteoporose auf der Grundlage der WHO-Definition einer erniedrigten Knochendichtemessung (T-Wert $< -2,5$) liegt bei postmenopausalen

Frauen bei etwa 7 % im Alter von 55 Jahren und steigt auf 19 % im Alter von 80 Jahren an (Empfehlungsgrad C). Für Männer liegen für den deutschen Sprachraum keine ausreichenden Angaben vor.

Die jährliche Inzidenz morphometrisch nachweisbarer Wirbelkörperbrüche bei 50- bis 79-jährigen Frauen beträgt etwa 1 %, bei den Männern im gleichen Alter 0,6 %. Bei den häufig aus der Kombination aus Osteoporose und Sturz resultierenden peripheren Frakturen liegt die jährliche Inzidenz in dieser Altersklasse bei 1,9 % bei den Frauen und 0,7 % bei den Männern. Die Inzidenz beider Manifestationsformen der Osteoporose nimmt mit dem Lebensalter exponentiell zu (Empfehlungsgrad C).

Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte

Die Osteoporose gehört zu den häufigsten Erkrankungen des höheren Lebensalters (Arlot et al. 1997; Ballard et al. 1998; Blunt et al. 1994; Burger et al. 1994; Dennison et al. 1999; Greenspan et al. 1994; Hannan et al. 1992; Jones et al. 1994; Kudlacek et al. 2003; Locker et al. 1995a, b, 1997, 1998; Maggio et al. 1995; Melton et al. 2000; Orwoll et al. 1996; Schaadt u. Bohr 1988; Steiger et al. 1992; Warming et al. 2002). Für Deutschland wurde die Prävalenz der Osteoporose im Sinne des Vorliegens erniedrigter BMD (gemäß WHO-Definition) populationsbasiert bei etwa 1 000 Frauen im Alter von 55–79 Jahren im Rahmen der OPUS-Studie auch an zwei deutschen Zentren (Berlin und Kiel) ermittelt (Glüer et al. 2004). Danach ergibt sich ein altersassoziierter Anstieg der Prävalenz von 7 auf 19 %. Für den älteren Mann liegen keine ausreichenden Untersuchungen zur Prävalenz vor.

Inzidenz und Prävalenz von osteoporotisch bedingten und mitbedingten Frakturen

Ergebnisse internationaler epidemiologischer Studien stimmen darin überein, dass die Inzidenz von Frakturen ohne Hochenergetrauma mit dem Alter exponentiell ansteigt (Hasserijs et al. 2001; Jackson et al. 2000; Jones et al. 1996). Nur die hüftgelenksnahen Frakturen erlauben dabei eine weitgehend komplette Erfassung, da sie so gut wie immer stationär behandelt werden. Zur Einschätzung der Häufigkeit osteoporotischer Wirbelfrakturen ist man aufgrund der wenig verlässlichen Klinik auf bevölkerungsbezogene Studien mit Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie standardisierter und reproduzierbarer Beurteilung der Röntgenbilder angewiesen.

Die Lebenswahrscheinlichkeit einer Frau für eine oder mehrere Wirbelkörpersinterungen beträgt derzeit ca. 30 %. Der attributable Anteil der Osteoporose an diesen Frakturen ist hoch. Die Wahrscheinlichkeit, eine proximale Femurfraktur zu erleiden, beträgt ungefähr 15 %, etwa ähnlich hoch ist die Wahrscheinlichkeit anderer peripherer Frakturen zu schätzen, wobei der genaue attributable Teil der Osteoporose bei den peripheren Frakturen unklar ist. Für den Mann sind die Inzidenzen um ca. 50 % niedriger (Cummings u. Melton 2002; Pfeilschifter et al. 2003).

In der Europäischen Studie zur Vertebrealen Osteoporose (EVOS) wurde auf der Basis rein quantitativer Methoden zur Erfassung von Wirbelkörperhöhenminderungen eine nahezu gleich hohe Prävalenz deutlicher Wirbelkörperhöhenminderungen bei Frauen und Männern im Alter von 50–79 Jahren beobachtet (10 % in der deutschen Studienpopulation; 12 % im europäischen Gesamtdurchschnitt). Eine sowohl quantitative als auch qualitativ-differenzialdiagnostische Aufarbeitung von Röntgenbildern eines

deutschen Studienzentrums ergab, dass bei insgesamt 7,6% der Frauen und 4,9% der Männer mindestens ein osteoporotischer Wirbeleinbruch vorlag. Bei keinem der Männer und nur bei einem Viertel der Frauen war die osteoporotische Wirbelfraktur bereits zuvor festgestellt worden.

In der deutschen EVOS-Studienpopulation berichteten insgesamt 10% der Männer und 19% der Frauen über „osteoporoseverdächtige“ periphere Frakturereignisse (periphere Frakturen jenseits des 50. Lebensjahres ohne größeres Trauma). An Frakturen mit spezifizierter Lokalisation waren bei Frauen distale Radiusfrakturen die weitaus häufigsten (Felsenberg et al. 1998).

Diese Erfahrungen wurden in den prospektiven Teil von EVOS, die Europäische Prospektive Osteoporose-Studie (EPOS), eingebracht. Die Inzidenz osteoporoseverdächtigter Wirbelfrakturen nahm mit zunehmendem Lebensalter exponentiell zu. Jenseits des 60. Lebensjahres wiesen Frauen ein durchweg etwa doppelt so hohes Risiko für Wirbelfrakturen auf wie Männer vergleichbaren Alters. Die Inzidenz pro 1 000 Personjahre stieg bei Frauen von 5,8 in der Altersgruppe der 50- bis 54-Jährigen auf 29,3 bei 75- bis 79-Jährigen, und von 3,3 auf 13,6 bei Männern der entsprechenden Altersgruppen. Umgerechnet entspricht das annäherungsweise einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 1% bei Frauen und 0,5% bei Männern.

Im Vergleich dazu betrug die altersstandardisierte Inzidenz aller nichtvertebralen Frakturen ohne Hochenergietrauma, die jenseits des 50. Lebensjahres auftraten, in der EPOS-Studienpopulation pro 1 000 Personjahre insgesamt 19,0 bei Frauen und 7,3 bei Männern. Anteilmäßig spielten dabei proximale Femurfrakturen eine vergleichsweise geringe Rolle (7% aller peripheren Frakturen bei Frauen und 12% der Frakturen bei Männern), was mit der Altersbegrenzung der Studienpopulation (50–79 Jahre) zu erklären ist.

Kaukasische (weiße) postmenopausale Frauen haben ein höheres Risiko für osteoporotische Frakturen als schwarze und asiatische Frauen, wobei Unterschiede hinsichtlich genetischer und erworbener Risikofaktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Nach Extrapolationen von Ergebnissen prospektiver, epidemiologischer Untersuchungen in der überwiegend kaukasischen Bevölkerung von Rochester Minnesota, USA, beträgt die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, im Laufe der verbleibenden Lebens („Lebenszeitrisiko“) eine der klassischen osteoporotischen Frakturen zu erleiden, für über 50-jährige postmenopausale Frauen rund 40%. Weitaus differenziertere Einschätzungen des 10-Jahres-Frakturrisikos nach Alter, Geschlecht und relativem Ausgangsrisiko (RR) sind vor kurzem durch Übertragung von Inzidenzraten des Malmö Frakturregisters auf die schwedische Gesamtbevölkerung errechnet worden. Die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, reicht bei Frauen danach von 5,8% in der niedrigsten (50 Jahre; RR = 1) bis 70% (80 Jahre; RR = 6) in der höchsten Risikokategorie. Für Männer liegen entsprechende Schätzwerte in den vergleichbaren Gruppen etwa 1,5- bis 2-fach niedriger. Die Inzidenz einer Wirbelkörperfraktur pro 1 000 Einwohner/Jahr stieg in der Malmö-Studie von 1,17 bei den 50- bis 54-jährigen Frauen auf 12,63 bei den 85- bis 89-jährigen Frauen an. Ähnliche Ergebnisse zeigen die Daten für die Oberarmfraktur und die distalen Unterarmfrakturen, während bei den proximalen Femurfrakturen ca. 2- bis 3-fach höhere Werte ab dem 75. Lebensjahr zu verzeichnen sind (Kanis et al. 2000). Die Inzidenz für Männer steigt ebenfalls mit dem Lebensalter an, allerdings auf einem niedrigeren Niveau. So erhöht sie sich von der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen mit 117/10 000 Perso-

nenjahren auf 811/10 000 Personenjahren bei den über 80-Jährigen (Nguyen et al. 1996). Die Häufigkeit anderer Frakturlokalisationen im Zusammenhang mit einer Osteoporose ist weniger gut systematisch untersucht worden (Earnshaw et al. 1998). Eine Reihe von Diskussionsbeiträgen, vor allem aus den skandinavischen Ländern, beschäftigt sich mit der Frage, ob es einen säkularen Anstieg der Frakturhäufigkeit gibt und welche Ursachen dafür verantwortlich zu machen sind (Obrant et al. 1989). Es liegen Daten vor, mit denen sich auch ein altersadjustierter Anstieg der Frakturhäufigkeit gut nachweisen lässt. Eine schlüssige Antwort für die Ursachen steht allerdings bisher aus. Bei der Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, da viele Symptome unspezifisch sind. In einer Untersuchung von 500 konsekutiven Patienten älter als 60 Jahre, die sich in einer Notambulanz vorstellten, hatte einer von 6 Patienten auf einer Übersichtsaufnahme des Thorax mindestens eine moderate bis schwere Wirbelkörperfraktur, von denen nur 25% bekannt waren (Majumdar et al. 2005). Ähnliche Inzidenzen hatte eine Untersuchung in einer Kohorte von Krankenhauspatienten im Jahr 2000 gezeigt (Gehlbach et al. 2000). Daten aus Deutschland zu diesem Thema liegen nicht vor.

Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 683–90.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Ballard PA, Purdie DW, Langton CM, Steel SA, Mussurakis S. Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in the seventh decade: Osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive model? *Osteoporos Int* 1998; 8: 535–9.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Blunt BA, Klauber MR, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Sex differences in bone mineral density in 1653 men and women in the sixth through tenth decades of life: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1333–8.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Burger H, Van Daele PL, Algra D, Van den Ouweland FA, Grobbee DE, Hofman A, van Kuijk C, Schutte HE, Birkenhager JC, Pols HA. The association between age and bone mineral density in men and women aged 55 years and over: the Rotterdam Study. *Bone Miner* 1994; 25: 1–13.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359(9319): 1761–7.

► Nichtsystematischer Review

Dennison E, Eastell R, Fall CHD, Kellingray S, Wood PJ, Cooper C. Determinants of bone loss in elderly men and women: a prospective population-based study. *Osteoporos Int* 1999; 10: 384–91.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Earnshaw SA, Cawte SA, Worley A, Hosking DJ. Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate. *Osteoporos Int* 1998; 8: 53–60.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Felsenberg D, Wieland E, Hammermeister C, Armbrrecht G, Gowin W, Raspe H. Prävalenz der vertebrealen Wirbelkörperdeformationen bei Frauen und Männern in Deutschland. *Med Klin* 1998; 93: 31–4.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000; 11(7): 577–82.

► Evidenzgrad 2b Oxford

- Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 782–93; Epub 2004 Mar 1.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Greenspan SL, Maitland LA, Myers ER, Krasnow MB, Kido TH. Femoral bone loss progress with age: a longitudinal study in women over age 65. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1959–65.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ. Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 547–53.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Hasserius R, Redlund-Johnell I, Mellstrom D, Johansson C, Nilsson BE, Johnell O. Vertebral deformation in urban Swedish men and women – Prevalence based on 797 subjects. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 273–8.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: Preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000; 11: 680–7.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Br Med J* 1994; 309: 691–5.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA. Prevalent vertebral deformities: relationship to bone mineral density and spinal osteophytosis in elderly men and women. *Osteoporos Int* 1996; 6: 233–9.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11: 669–74.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, Woloszczuk W, Willvonseder R. Normative data of bone mineral density in an unselected adult Austrian population. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 332–9.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Lindsay RL. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1995a; 10: 796–802.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay RL. Proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1995b; 5: 389–409.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761–8.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay R. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8: 468–89.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Maggio D, Pacifici R, Cherubini A, Aisa MC, Santucci C, Cucinotta D, Senin U. Appendicular cortical bone loss after age 65: sex-dependent event? *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 410–4.
- Evidenzgrad 3b Oxford

- Majumdar SR, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, Siminoski KG, Hanley DA, Rowe BH. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 905–9.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Determinants of bone loss from the femoral neck in women of different ages. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 24–31.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 255–63.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Obrant K, Bengtner U, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I. Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 157–67.
- Review
- Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM. Axial bone mass in older women. *Ann Intern Med* 1996; 124: 187–96.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Pfeilschifter J, Pientka L, Scheidt-Nave C. Osteoporose in Deutschland 2003 – Eine Bestandsaufnahme. *MMW* 2003; 145: 42–3.
- Nichtsystematischer Review
- Schaadt O, Bohr H. Different trends of age-related diminution of bone mineral content in the lumbar spine, femoral neck, and femoral shaft in women. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 71–6.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 625–32.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: A longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 105–12.
- Evidenzgrad 1b Oxford

2.3 Krankheitsbild der Osteoporose

Einleitung

Die unmittelbaren klinischen Auswirkungen einer Osteoporose sind Sinterungsfrakturen der Wirbelsäule sowie die Begünstigung von in der Regel sturzbedingten peripheren Frakturen.

Sinterungsfrakturen der Wirbelsäule führen häufig zu akuten und/oder chronischen Rückenschmerzen und zu einer vorübergehenden bzw. teilweise auch bleibenden Beeinträchtigung der Funktionalität und der Lebensqualität.

Durch die Sinterungen kann es zu einer Größenabnahme kommen, die sehr variabel ist und im Einzelfall mehr als 10 cm betragen kann. Daneben treten vereinzelt funktionelle Beschwerden auf, die auch die Lunge und den Gastrointestinaltrakt betreffen. Das Selbstwertgefühl der Betroffenen kann d. h. erheblich beeinträchtigt sein.

Im Rahmen der Verformungen und der eingeschränkten Funktionalität ist auch eine Übersterblichkeit in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der Sinterungsfrakturen beschrieben worden.

Bei den peripheren Frakturen stehen vorübergehende oder bleibende Einbußen an Funktionalität und d. h. auch chronische Schmerzsyndrome im Vordergrund. Bei vie-

len hochbetagten Patienten, vor allem bei vorliegender Multimorbidität, trägt das Frakturereignis auch entscheidend zum teilweisen oder vollständigen Verlust an Selbstständigkeit bei. Bei diesen Personen kommt es im Rahmen der Einschränkung der Funktionsfähigkeit und vor allem der Immobilisation auch zu vermehrten Folgeerkrankungen und einer Übersterblichkeit im Anschluss an das Frakturereignis.

2.3.1 Morbidität als Folge osteoporotischer Frakturen

Morbidität einer Osteoporose ohne Frakturen

Klinische Symptome der Osteoporose, die Frakturereignissen vorausgehen, sind nicht bekannt (Empfehlungsgrad D).

Die bisherigen klinischen Beobachtungen lassen vermuten, dass eine Osteoporose erst dann manifest wird, wenn es infolge der verminderten Knochenfestigkeit zu Frakturen kommt.

Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen Rückenbeschwerden und der Knochendichte bei Personen ohne manifeste Wirbelkörperfrakturen untersucht haben, zeigen eine Assoziation von Rückenschmerzen sowohl mit einer niedrigeren (Gaber et al. 2002) als auch mit einer höheren (Manabe et al. 2003) Knochendichte, wobei mehrere kausale und nichtkausale Möglichkeiten als Grundlage dieser Assoziationen infrage kommen. Ähnliches gilt für die Assoziation zwischen der Lebensqualität und einer niedrigen Knochendichte. Häufig lassen sich vertebrale Beschwerden bei einer erniedrigten Knochendichte einer begleitenden Osteochondrose und Spondylarthrose der Wirbelsäule zuordnen.

Bisphosphonate haben eine schmerzlindernde Wirkung bei Skelettmetastasen (Diener 1996). Es gibt Fallberichte und Fallserien, die auch nach der Einleitung einer Bisphosphonattherapie bei einer niedrigen Knochendichte ohne Frakturen eine Besserung von Rückenschmerzen berichten. Ob es sich hier um einen Placeboeffekt, eine unabhängige analgetische oder antiinflammatorische Wirkung dieser Therapeutika oder um eine Verminderung radiologisch nicht eindeutig nachzuweisender inzidenter Frakturen handelt, die durch die Therapie in der Folge verhindert werden, bleibt derzeit unklar. Diese Beobachtungen stellen aber die Ausnahme dar und nicht die Regel. Für die Untergruppe von Frauen in den Therapiestudien mit einer erniedrigten Knochendichte ohne Wirbelkörperfrakturen zu Beginn und im Verlauf ist die Fragestellung der Beeinflussbarkeit von Rückenschmerzen durch die Medikamente im Vergleich zu Placebo nicht untersucht bzw. publiziert worden.

Diener KM. Bisphosphonates for controlling pain from metastatic bone disease. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53(16): 1917–27.

► Review

Gaber TA, McGlashan KA, Love S, Jenner JR, Crisp AJ. Bone density in chronic low back pain: pilot study. *Clin Rehabil* 2002; 16(8): 867–70.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Manabe T, Takasugi SI, Iwamoto Y. Positive relationship between bone mineral density and low back pain in middle-aged women. *Eur Spine J* 2003; 12(6): 596–601.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Morbidität einer Osteoporose mit Frakturen

Osteoporoseassoziierte Frakturen führen bei Frauen und Männern zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Diese ist im ersten Jahr der Fraktur am stärksten ausgeprägt (Empfehlungsgrad A).

Durch osteoporosebedingte Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper kann es zu leichten bis schwerwiegenden Verformungen und Verkürzungen des Oberkörpers kommen. Klinische Zeichen sind eine deutliche Abnahme der Körpergröße, die Verringerung oder vollständige Aufhebung des Rippen-Becken-Abstandes sowie eine Einengung des Brustkorbes und Kyphosierung. Die Folge sind chronische Rückenschmerzen und unterschiedlich ausgeprägte Einschränkungen der Funktion im Alltag. Insbesondere Einschränkungen der Belastbarkeit und der Aktivität im Alltag sind für Patientinnen mit osteoporotischen Wirbeleinbrüchen im Vergleich zu Patientinnen mit anderen Ursachen für rückenbezogene Beschwerden charakteristisch (Kotz et al. 2004). In der Regel ist die Hinterkante bei osteoporotischen Sinterungsfrakturen erhalten, sodass neurologische Komplikationen selten und nur in Einzelfallberichten beschrieben sind (O'Connor et al. 2002; Shikata et al. 1990).

Einschränkungen der Lebensqualität, der Mobilität und der Alltagsfähigkeit bei inzidenten und prävalenten Wirbelkörperfrakturen (Cockerill et al. 2004; Greendale et al. 1995; Hall et al. 1999; Huang et al. 1996), aber auch osteoporotisch bedingte periphere Frakturen (Adachi et al. 2003) sind in einer Vielzahl von Studien beobachtet worden (Greendael et al. 1995; Hall et al. 1999; Huang et al. 1996). Diese Beobachtungen betreffen gleichermaßen Frauen und Männer (Adachi et al. 2003; Cockerill et al. 2004). Sechs spezifische Lebensqualitätsfragebögen zur Osteoporose sind in den vergangenen Jahren entwickelt und für Frauen und Männer evaluiert worden (Lips u. van Schoor 2005).

Inzidente vertebrale Frakturen sind mit einer deutlichen Verschlechterung von Rückenschmerzen und einer Zunahme der funktionellen Einschränkungen verbunden (Ismail et al. 1999; Nevitt et al. 1998; Silverman et al. 2001). In der FIT-Studie verbrachten die Patientinnen mit frischen Frakturen der Lendenwirbelsäule im Mittel 25,8 Tage in Zusammenhang mit der Fraktur im Bett und wiesen an 158,5 Tagen eine eingeschränkte Aktivität auf. Eine deutliche funktionelle Einschränkung fand sich auch nach Frakturen der Brustwirbelsäule, des Humerus und des Unterarms (Fink et al. 2003). In der Augsburger Kohorte der MONICA-Studie fanden sich bei Patienten im Alter von 65 und älter auch nach Extremitätenfrakturen, und vor allem bei Femurfrakturen, Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Wildner et al. 2002). Proximale Femurfrakturen führen vor allem im ersten Jahr zu einem erheblichen Verlust an Funktionsfähigkeit. Aber auch in den Folgejahren kommt es nicht zu einer vollständigen Erholung (Boonen et al. 2003). Osnes et al. (2003) fanden in einer Umfrage bei norwegischen Patienten mit einer proximalen Femurfraktur eine Zunahme der Aufnahme in Pflegeheimen von 15 % auf 30 % nach dem Ereignis. Betroffen waren vor allem Patienten im Alter von mehr als 85 Jahren. Der Prozentsatz der Patienten, die ohne Gehhilfe gehen konnten, verminderte sich von 76 % auf 36 %. 43 % der Patienten waren nach der Fraktur nicht mehr in der Lage, außer Haus zu gehen.

Die Datenlage zu den Beschwerden bei älteren Wirbelkörperfrakturen in Bezug auf die Lebensqualität ist unterschiedlich. Während Huang et al. (1996) bei mehr als 4 Jahre

alten Wirbelkörperfrakturen keine Einschränkung der Lebensqualität feststellen konnten, fand sich in der MORE-Studie eine Einschränkung der Lebensqualität auch bei prävalenten Wirbelkörperfrakturen. Die Lebensqualität nahm mit der Zahl der Wirbelkörperfrakturen und dem Lebensalter der Patientinnen ab (Oleksik et al. 2000). Auch der Schweregrad der Fraktur scheint eine Determinante der Einschränkung der Lebensqualität zu sein. Je ausgeprägter die Deformität ist, desto größer ist die Einschränkung der Lebensqualität (Crans et al. 2004).

Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L, Hanley DA, Olszynski WP, Murray TM, Anastassiades T, Hopman W, Brown JP, Kirkland S, Joyce C, Papaioannou A, Poliquin S, Tenenhouse A, Papadimitropoulos EA. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2003; 14(11): 895–904.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004; 15(2): 87–94.

► Evidenzgrad 1b, Oxford

Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK, Cannata JB, Eastell R, Felsenberg D, Gennari C, Johnell O, Kanis JA, Kiss C, Masaryk P, Naves M, Poor G, Raspe H, Reid DM, Reeve J, Stepan J, Todd C, Woolf AD, O'Neill TW. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15(2): 113–9.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass EV, Krege JH. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12): 4028–34.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB, Kerani RP, Schreiner PJ, Zhao Y, Cummings SR, Nevitt MC. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the fracture intervention trial (FIT). *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 69–76.

► Evidenzgrad 3b, Oxford

Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 1999; 9: 508–15.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Greendale GA, Barrett-Connor E, Ingles S, Haile R. Late physical and functional effects of osteoporotic fracture in women: The Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 955–61.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Vertebral fracture and other predictors of physical impairment and health care utilization. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2469–75.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Vertebral fractures and other predictors of back pain among older women. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7): 1026–32.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, O'Neill TW. Number and type of vertebral deformities: Epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporos Int* 1999; 9: 206–13.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Kotz K, Deleger S, Cohen R, Kamigaki A, Kurata J. Osteoporosis and Health-Related Quality-of-Life Outcomes in the Alameda County Study Population. *Prev Chronic Dis* 2004; 1(1): A05.

► Evidenzgrad 1b, Oxford

- Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 447–55.
- Nichtsystematischer Review
- Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128(10): 793–800.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- O'Connor PA, Eustace S, O'Byrne J. Spinal cord injury following osteoporotic vertebral fracture: case report. *Spine* 2002; 27(18): E413–5.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15(7): 1384–92.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I, Kristiansen IS. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos Int* 2004; 15(7): 567–74.
- Evidenzgrad 2b, Oxford
- Shikata J, Yamamuro T, Iida H, Shimizu K, Yoshikawa J. Surgical treatment for paraplegia resulting from vertebral fractures in senile osteoporosis. *Spine* 1990; 15(6): 485–9.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11): 2611–9.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Wildner M, Sangha O, Clark DE, Döring A, Manstetten A. Independent living after fractures in the elderly. *Osteoporos Int* 2002; 13: 579–85.
- Evidenzgrad 2b, Oxford

2.3.2 Mortalität in Assoziation mit osteoporotischen Frakturen

Osteoporoseassoziierte Frakturen (periphere und Wirbelkörperfrakturen) sind bei Frauen und Männern mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Der Mortalitätsanstieg ist im ersten Jahr nach der Fraktur am höchsten (Empfehlungsgrad A).

Hüftgelenksnahe Frakturen weisen in den ersten 6 Monaten nach der Fraktur eine deutliche Übersterblichkeit von ca. 20–25 % auf (Alegre-Lopez et al. 2005; Jiang et al. 2004; Smektala et al. 2005). Auch Wirbelkörperfrakturen sind bei Männern und Frauen unmittelbar im Anschluss an die Fraktur mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Ensrud et al. 2000; Ismail et al. 1998; Johnell et al. 2004; Kado et al. 1999, 2003; Kanis et al. 2004). Nach dem ersten Jahr fällt die Mortalitätsrate wieder ab. Eine erhöhte Mortalität könnte aber auch in der Folgezeit bestehen bleiben (Hasserijs et al. 2005). Auch für andere osteoporotische Frakturen ist eine erhöhte Mortalität beschrieben (Browner et al. 1996, Cauley et al. 2000; Center et al. 1999; Cooper et al. 1993; Doherty et al. 2001).

Eine Übersterblichkeit findet sich bereits bei Patienten mit einer niedrigen Knochendichte (Browner et al. 1991; Johansson et al. 1998; Mussolino et al. 2003; Van der Klift et al. 2002b) und in Abhängigkeit vom Ausmaß des Knochenverlusts (Kado et al. 2000). Diese Übersterblichkeit kann möglicherweise d. h. durch assoziierte Risikofaktoren erklärt werden (Browner et al. 2001; Cimen et al. 2003; Choi u. Pai 2004; Di Bari

et al. 2004; Ensrud et al. 2000; Jalava et al. 2003; Jorgensen et al. 2004; Kado et al. 1999; Kammerer et al. 2004; Lekamwasam et al. 2002; Montalcini et al. 2004, Samelson et al. 2004; Schulz et al. 2004; Van der Klift et al. 2002a; Varosy et al. 2003). Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Übersterblichkeit und den Frakturen legt zusammen mit der Plausibilität der pathophysiologischen Ursachen, vor allem der Folgen der Immobilisation, eine kausale Beteiligung der Frakturen an der Übersterblichkeit nahe.

Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J. Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 729–36. Epub 2004 Oct 30.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women – The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1521–5.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 631–7.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Browner SF, Seeley DG, Vogel TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet* 1991; 338: 355–8.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11: 556–61.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–82.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Choi JW, Pai SH. Association between respiratory function and osteoporosis in pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48: 253–8.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Cimen OB, Ulubas B, Sahin G, Calikoglu M, Bagis S, Erdogan C. Pulmonary function tests, respiratory muscle strength, and endurance of patients with osteoporosis. *South Med J* 2003; 96: 423–6.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1001–53.

► Evidenzgrad 2c Oxford

Di Bari M, Chiarlone M, Matteuzzi D, Zacchei S, Pozzi C, Bellia V, Tarantini F, Pini R, Masotti G, Marchionni N. Thoracic kyphosis and ventilatory dysfunction in unselected older persons: An epidemiological study in Dicomano, Italy. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 909–15.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Doherty DA, Sanders KM, Kotowicz MA, Prince RL. Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 16–23.

► Evidenzgrad 2c Oxford

Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, Santora AC 2nd, Black DM. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 241–9.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Hasserius R, Karlsson MK, Jonsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly—a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 235–42. Epub 2005 Apr 11.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, Delmas P, Falch JA, Felsch B, Hoszowski K, Johnell O, Diaz-Lopez JB, Lopez Vaz A, Marchand F, Raspe H, Reid DM, Todd C, Weber K, Woolf A, Reeve J, Silman AJ. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998; 8: 291–7.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, Mawer V, Kanis JA, Selby P, Davies M, Adams J, Francis RM, Robinson J, McCloskey E. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1254–60.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, Johnston DW. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 494–500. Epub 2004 Nov 29.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Jorgensen L, Joakimsen O, Berntsen GKR, Heuch I, Jacobsen BK. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: A population-based study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 549–56.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Johansson C, Black D, Johnell O, Oden A, Mellstrom D. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 190–6.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C, Jonsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38–42.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1215–20.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1974–80.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Kado DM, Duong T, Stone KL, Ensrud KE, Nevitt MC, Greendale GA, Cummings SR. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 589–94.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15: 108–12.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Kammerer CM, Dualan AA, Samollow PB, Perisse ARS, Bauer RL, MacCluer JW, O'Leary DH, Mitchell BD. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor BsmI polymorphism in Mexican american women. *Calcified Tissue Int* 2004; 75: 292–8.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Lekamwasam S, Trivedi DP, Khaw KT. An association between respiratory function and bone mineral density in women from the general community: A cross sectional study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 710–5.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Montalcini T, Emanuele V, Ceravolo R, Gorgone G, Sesti G, Perticone F, Pujia A. Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2004; 94: 266–9.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Mussolino ME, Madans JH, Gillum RF. Bone mineral density and mortality in women and men: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 692–7.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, Zhang YQ, Cupples LA, Hannan MT, Wilson PWF, Levy D, Williams SA, Vaccarino V. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease – The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 589–95.

► Evidenzgrad 1b Oxford

- Schulz E, Arfai K, Liu XD, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4246–53.
 ► Evidenzgrad 3b Oxford
- Smektala R, Ohmann C, Paech S, Neuhaus E, Rieger M, Schwabe W, Debold P, Deimling A, Jonas M, Hupe K, Bucker-Nott HJ, Giani G, Szucs TD, Pientka L. On the prognosis of hip fractures Assessment of mortality after hip fractures by analyzing longitudinal data from acute and rehabilitative care. *Unfallchirurg* 2005; 108: 927–8, 930–7.
 ► Evidenzgrad 2b Oxford
- Van der Klift M, Pols HA, Hak AE, Witteman JC, Hofman A, de Laet CE. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Calcified Tissue Int* 2002a; 70: 443–9.
 ► Evidenzgrad 2b Oxford
- Van der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van Der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2002b; 30: 643–8.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford
- Varosy PD, Shlipak MG, Vittinghoff E, Black DM, Herrington D, Hulley SB, Browner WS. Fracture and the risk of coronary events in women with heart disease. *Am J Med* 2003; 115: 196–202.
 ► Evidenzgrad 2b Oxford

2.4 Kosten der Osteoporose und ihrer Folgeschäden

Von der UNO und der WHO wurde die Osteoporose unter die 10 ökonomisch bedeutsamsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts eingestuft.

Die gesamten direkten Kosten der GKV für die Osteoporose (ICD-Nr. M80-M82) beliefen sich im Jahre 2002 gemäß den Auswertungen des Statistischen Bundesamtes 2004 auf € 1 399 Mio. Die Gesamtkosten aller Erkrankungen betrug im gleichen Zeitraum € 223 612 Mio. Damit liegen die Gesamtkosten für die Osteoporose im Vergleich zu anderen Erkrankungen im unteren Mittelfeld (Tab. 6). Die Kosten entsprechen 1,2% der Gesamtkosten. Knapp 86% der Krankheitskosten zur Diagnose Osteoporose entfallen derzeit auf Frauen. Innerhalb der Gesamtkosten bei den Frauen von € 1 236 Mio. werden die meisten Kosten (36% = € 460 Mio.) im Alter zwischen dem 75. und 85. Lebensjahr verursacht.

In einer 2003 veröffentlichten Umfrage zu den Kosten einer Hospitalisierung durch Wirbelkörperfrakturen, die sich für Deutschland auf die Krankenhausdiagnosestatis-

Tabelle 6 Folgekosten der Osteoporose

Kostenart	Kosten (Mio. €)	%
Akutklinik	1 268	57,5
Pflege	319	14,4
Ambulante Behandlung	286	13,0
(davon Arzneimittel)	(143)	(6,5)
Reha	6	0,3
Summe direkte Kosten	1 880	85,0
Summe indirekte Kosten	326	15,0
Gesamt	2 205	100,0

Tabelle 7 Daten zu Wirbelkörperfrakturen ohne neurologische Symptomatik (Deutschland)

	Männer	Frauen
Zahl der Krankenhausbehandlungen wegen einer vertebrealen Fraktur	11 775	22 100
Mittlere Verweildauer in Tagen	16,7	18,2
Kosten pro Fraktur in €	4 061	4 426
Gesamtkosten vertebrale Frakturen in €	47 821 450	97 815 801
Hospitalisationsrate (alle Frakturen) in %	14	14
Kosten für proximale Femurfrakturen in %	29	32

tik aus dem Berichtsjahr 1999 stützt, wurden die in Tabelle 7 aufgeführten Daten präsentiert.

Für Hüftfrakturen fanden sich Angaben von 13 776 € pro Fraktur. Bei 108 900 Frakturen entspricht dies Kosten in Höhe von 1 500 163 416 €, von denen etwa die Hälfte durch eine Osteoporose mitbedingt sein dürften.

Daten aus den USA legen nahe, dass zwei Drittel der Gesamtkosten inadäquater Frakturen bei über 50-Jährigen durch andere Frakturen als proximale Femurfrakturen verursacht werden (Gabriel et al. 2002). Für diese Kosten liegen aus Deutschland keine getrennten Zahlenangaben vor.

Gabriel SE, Gabriel SE, Tosteson ANA, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Hammond CS, Melton LJ 3rd. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2002; 13: 323–30.

3 Basismaßnahmen zur Prophylaxe einer Osteoporose und osteoporoseassoziiierter Frakturen

3.1 Einleitung

Unter Basismaßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe sind allgemeine Maßnahmen zu verstehen, durch deren Umsetzung für alle Bereiche von der Primär- bis zur Tertiärprophylaxe eine Verbesserung der Knochenstabilität und/oder eine Verringerung sturzbedingter peripherer Frakturen erreichbar oder wahrscheinlich sind. In den folgenden Unterkapiteln werden Maßnahmen aufgeführt, die zum Erhalt der Knochenmasse und/oder zu einer Verminderung von Stürzen und ungünstigen Sturzfolgen beitragen können und die so in der Lage sind, osteoporoseassoziierte Frakturen zu vermindern. Diese Maßnahmen sind allgemeine Empfehlungen für eine „knochen-gesunde“ Lebensweise, die unabhängig von einer spezifischen Diagnostik zur Höhe des jeweiligen Frakturrisikos umgesetzt werden sollten. Die erreichbare absolute Fraktur-reduktion wird vermutlich vom Ausmaß der Abweichungen von den empfohlenen Maßnahmen abhängen, da es sich um ein fließendes Frakturrisiko ohne einen klaren Schwellenwert handelt.

Die präventiven Maßnahmen zielen auf die folgenden Bereiche:

- Verbesserung des Knochenmetabolismus
- Stärkung der neuromuskulären Funktion (Sturzneigung)
- Erhalt und/oder Verbesserung der Funktionalität nach Frakturen
- Beeinflussung des Körpergewichts und des Muskelanteils
- Beeinflussung der Lebensqualität und dadurch der körperlichen wie sozialen Aktivität

3.2 Koordination, Muskelkraft, Stürze

3.2.1 Assoziation von körperlicher Aktivität und Muskelkraft mit Frakturen

Maßnahmen zur Förderung der Muskelkraft führen bei Frauen und Männern im hohen Lebensalter zu einer Senkung von proximalen Femurfrakturen (Empfehlungsgrad C) und möglicherweise zu einer Verminderung von Wirbelkörperfrakturen (Empfehlungsgrad D).

Mangelnde körperliche Aktivität, mangelnde Fähigkeit körperlicher Aktivität und/oder geringe Muskelkraft sind ein Risikofaktor für proximale Femurfrakturen (Empfehlungsgrad A für Frauen und B für Männer) und Wirbelkörperfrakturen (Empfehlungsgrad B für Frauen und D für Männer).

Empfehlenswert ist deshalb eine regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (Empfehlungsgrade B–D). Eine Immobilisation sollte vermieden werden (Empfehlungsgrad C).

Obwohl die allgemeinen geometrischen Eigenschaften des Knochens genetisch determiniert sind, können die interne Architektur, die Knochendichte und andere Knocheneigenschaften durch Umwelteinflüsse verändert werden. Die mechanische Beanspruchung des Knochens stellt hierbei einen wesentlichen Faktor dar. Die osteogene Wirkung mechanischer Belastung ist nur lokal, d. h., Veränderungen betreffen überwiegend nur die Skelettanteile, die dieser Belastung ausgesetzt sind. Dabei kommt es darauf an, dass die Belastung dynamisch, nicht statisch ist.

Zahlreiche Untersuchungen haben belegt, dass zwischen (neuro)muskulärer Funktion und der Knochendichte eine enge Korrelation besteht (Baumgartner et al. 1996; Kritz-Silverstein u. Barrett-Conor 1994; Sinaki et al. 1993; Stewart et al. 2002; Vico et al. 1995; Visser et al. 1998). Es gibt auch einige Studien, die bei denjenigen postmenopausalen Frauen, die ein Krafttraining durchführen, eine geringere Abnahme der Knochendichte im Verlauf gegenüber nicht aktiven Personen zeigen.

Eine Reihe von epidemiologischen Einzelstudien für die hier betrachtete Altersgruppe zeigt, dass auch auf Frakturbene ein Zusammenhang mit körperlicher Bewegung zu beobachten ist: So hatten die älteren Frauen in der SOF-Studie, die nicht mehr in der Lage waren, von einem Stuhl aufzustehen, ohne ihre Arme zu benutzen, ein höheres Risiko, proximale Femurfrakturen zu erleiden als die Frauen, die ohne Hilfe der Arme von einem Stuhl aufstehen konnten. Dieses zusätzliche Frakturrisiko war unabhängig von anderen Frakturrisiken. In der gleichen Studie hatten auch die Frauen, die weniger als 4 Stunden täglich einer körperlichen Aktivität nachgingen, ein erhöhtes Risiko für proximale Femurfrakturen (Cummings et al. 1995).

In einer Dänischen Kohortenstudie war das Risiko für proximale Femurfrakturen sowohl bei Männern als auch Frauen, deren tägliche körperliche Aktivität auf weniger als 2 Stunden begrenzt war, unabhängig von anderen Risikofaktoren erhöht. Bei denjenigen Personen, bei denen das Ausmaß der körperlichen Aktivität im Verlauf abnahm, nahm das Risiko für proximale Femurfrakturen entsprechend zu.

In der Nurses Health Studie verringerte sich die Rate proximaler Femurfrakturen um 6 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: 4–9 %) pro 3 Stunden eines metabolische Äquivalents, entsprechend etwa einer Stunde normalen Gehens pro Woche. Frauen, die in dieser Studie mindestens 4 Stunden pro Woche körperlich aktiv waren, hatten ein 41 % niedrigeres Risiko für proximale Femurfrakturen als Frauen, die weniger aktiv waren (Feskanich et al. 2002).

In der EPIDOS-Studie erwiesen sich Griffstärke und Koordinationsfähigkeit als unabhängige Risikofaktoren für proximale Femurfrakturen bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen, wobei das relative Risiko für proximale Femurfrakturen bei hohen Knochendichtemesswerten höher war als bei niedrigen Knochendichtemesswerten, als Hinweis auf die unterschiedliche Pathogenese dieser Risikofaktoren und der Knochendichte in Bezug auf das Frakturrisiko (Robbins et al. 2005).

In einer chinesischen Fall-Kontroll-Studie hatten postmenopausale Frauen, die weniger als eine Stunde körperlich aktiv waren, auch ein 1,8-fach höheres Risiko für eine Wirbelkörperfraktur als Frauen, die aktiver waren (Chan et al. 1996). Das Frakturrisiko einer geringen körperlichen Aktivität scheint also nicht nur auf proximale Femurfrakturen beschränkt zu sein. Auch in der SOF-Studie war die mangelnde Fähigkeit der Studienteilnehmerinnen, ein bestimmtes Maß an Gehstrecke oder Haushaltstätigkeit täglich zu verrichten, ein von anderen Risikofaktoren und der Knochendichte unabhängiger Risikofaktor für inzidente Wirbelkörperfrakturen mit einem

adjustierten relativen Risiko von 1,6. Umgekehrt war ein hohes Mass an Freizeitaktivitäten unabhängig von anderen Risikofaktoren und der Knochendichte ein protektiver Faktor für Wirbelkörperbrüche mit einem relativen adjustierten Risiko von 0,67 (Nevitt et al. 2005).

Der Zusammenhang zwischen der Muskelkraft und dem Frakturrisiko findet sich nicht nur im höheren Lebensalter, sondern auch schon bei noch jüngeren postmenopausalen Frauen. In der französischen OFELY-Studie hatten die im Mittel 59 Jahre (± 10 Jahre) alten postmenopausalen Frauen ein doppelt so hohes Risiko für osteoporotische Frakturen, wenn die Handgriffstärke vermindert war. Auch hier war das Risiko unabhängig von anderen Frakturrisiken (Albrand et al. 2003).

In der EPOS-Studie fand sich zwar kein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und inzidenten vertebrealen Frakturen (Roy et al. 2003), aber bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen war ein Zusammenhang zwischen der Handgriffstärke und vertebrealen Frakturen nachweisbar. Dieser Zusammenhang war bei den männlichen Studienteilnehmern nicht festzustellen (Dixon et al. 2005).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass eine geringe körperliche Aktivität und eine geringe Muskelkraft relativ konsistent unabhängige klinische Risikofaktoren für das Auftreten osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen sind. Für Männer ist die Datenlage noch unsicher. Ob die erhöhte Rate an Frakturen die kausale Folge der verminderten Aktivität ist oder ob beide Parameter als Ausdruck der generell schlechteren Funktionalität nichtkausal miteinander assoziiert sind, muss dabei offen bleiben. Eine Kausalität erscheint aber plausibel.

Dass man umgekehrt durch eine Steigerung von Muskelkraft auch Frakturen verhindern kann, ist dagegen weniger gut belegt. In der oben erwähnten Dänischen Kohortenstudie nahm das Risiko für proximale Femurfrakturen im Verlauf bei einer Abnahme der körperlichen Aktivität zwar entsprechend zu. Ein umgekehrter Effekt, d. h. eine Abnahme des Risikos proximaler Femurfrakturen durch eine Steigerung der körperlichen Aktivität, ließ sich dagegen nicht nachweisen (Hoidrup et al. 2001). In einem systematischen Review von interventionellen RCTs fanden Lock et al. (2006) für Frauen drei Studien mit einer Tendenz für eine Senkung der vertebrealen Frakturrate durch körperliche Aktivität (RR = 0,52; 95%-KI 0,17–1,60) bei großer Heterogenität zwischen den drei Studien. Insgesamt waren die Zahl der Studienteilnehmer gering und die Interventionen heterogen, sodass sich für einzelne Maßnahmen der Kraftsteigerung wenige Aussagen machen lassen. Für multifaktorielle Interventionen unter Einschluss von körperlicher Aktivität fanden Lock et al. (2006) in der Metaanalyse zweier Studien bei alten Frauen und Männern eine grenzgradig signifikante Senkung des Risikos für proximale Femurfrakturen (RR = 0,37; 95%-KI 0,13–1,03).

Während es also momentan kaum Studien gibt, die den Einfluss einer Zunahme der Muskulatur auf Frakturen gezeigt haben, gibt es zahlreiche Studien unterschiedlicher Qualität, die den Effekt verschiedener Formen von Bewegungstherapie auf die Knochendichte überprüften (Bonaiuti et al. 2002; Lock et al. 2006; Wallace u. Cummings 2000; Wolff et al. 1999). Dabei zeigt die Mehrzahl der Studien einen signifikanten Anstieg der Knochendichte in der Interventionsgruppe an verschiedenen Skelettstellen einschließlich Wirbelkörper, Radius, Femurhals und Calcaneus. Obwohl die Mehrzahl der Studien klein und von kurzer Dauer war, zeigen auch Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum, dass der positive Effekt zumindest während der Studiendauer anhält. Allerdings variieren die Interventionsprogramme von Studie zu

Studie. Einige betreffen ausschließlich forciertes Gehen, während andere Studien Gewichtstraining und Aerobic-Übungen oder unterschiedliche Intensitätsgrade derselben Bewegungsübungen vergleichen. Die Mehrzahl der Teilnehmer in den Kontrollgruppen wurde nicht behandelt. Aufgrund der in allen Studien unterschiedlichen Interventionsprogramme, der Messorte und der Studiendesigns lässt sich kein valider Vergleich über die Studien hinweg vornehmen. Sowohl Beobachtungsstudien als auch klinische Studien zeigen, dass alle Bewegungen, die Zug und Druck am Knochen ausüben, einen anabolen Effekt auf den Knochenstoffwechsel haben und so zu einer Erhaltung oder sogar zu einem Anstieg der Knochenmasse führen können. Immobilisation führt zu einem Verlust an Knochenmasse. Evidenz, dass durch gezielte körperliche Bewegung auch bei älteren Frauen die Knochendichte erhöht wird, ist ausreichend vorhanden, wobei über die Effektivität bestimmter Trainingsformen aufgrund der uneinheitlichen Interventionsprogramme nur allgemeine Aussagen getroffen werden können.

Zusammenfassend gibt es einige Hinweise dafür, dass eine Verbesserung der Muskelkraft auch mit einer Verringerung der Frakturrate verbunden ist. Die Datenlage ist aber sehr begrenzt. Dies trifft insbesondere auf den Mann zu (Karlsson 2001).

Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003; 32(1): 78–85.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Baumgartner RN, Stauber PM, Koehler KM, Romero L, Garry PJ. Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 365–72.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Bonaiuto D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD000333.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Chan HH, Lau EM, Woo J, Lin F, Sham A, Leung PC. Dietary calcium intake, physical activity, and the risk of vertebral fracture in Chinese. *Osteoporos Int* 1996; 6(3): 228–32.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Dixon WG, Lunt M, Pye SR, Reeve J, Felsenberg D, Silman AJ, O'Neill TW; European Prospective Osteoporosis Study Group. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5): 642–6. Epub 2005 Feb 22.

► Evidenzgrad 1b Oxford

► Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(18): 2300–6.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Hoidrup S, Sorensen TIA, Stroger U, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek M. Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 60–8

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Karlsson MK. Skeletal effects of exercise in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(4): 196–9.

► Review

Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Grip strength, and bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 45–51.

► Evidenzgrad 1b Oxford

- Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* 2006; 17: 20–8. Epub 2005 Jun 1.
- ▶ Evidenzgrad 1++ SIGN
- Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women \geq 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131–40.
- ▶ Evidenzgrad 1b als Risikofaktor für Frakturen, Oxford
- Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 149–54.
- ▶ Evidenzgrad 1b als Risikofaktor für Frakturen, Oxford
- Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Armbrrecht G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Diaz MN, Eastell R, Yershova OB, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Ismail AA, Jajic I, Janott I, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Gennari C, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Reeve J. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 19–26.
- ▶ Evidenzgrad 1b Oxford
- Sinaki M, Khosla S, Limburg PJ, Rogers JW, Murtaugh PA. Muscle strength in osteoporotic versus normal women. *Osteoporos Int* 1993; 3: 8–12.
- ▶ Evidenzgrad 4 Oxford
- Stewart KJ, Derogis JR, Turner KL, Bacher AC, Sung J, Hees PS, Tayback M, Ouyang P. Fitness, fatness and activity as predictors of bone mineral density in older persons. *J Intern Med* 2002; 252: 381–8.
- ▶ Evidenzgrad 4 Oxford
- Vico L, Pouget JF, Calmels P, Chatard JC, Rehaillia M, Minaire P, Geyssant A, Alexandre C. The relations between physical ability and bone mass in women aged over 65 years. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 374–83.
- ▶ Evidenzgrad 3b Oxford
- Visser M, Kiel DP, Langlois J, Hannan MT, Felson DT, Wilson PW, Harris TB. Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham Heart Study. *Appl Radiat Isot* 1998; 49: 745–7.
- ▶ Evidenzgrad 1b Oxford
- Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67(1): 10–8.
- ▶ Evidenzgrad 1++ SIGN
- Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HCG, Kostense PJ, Twisk JWR. The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 9: 1–12.
- ▶ Evidenzgrad 1++ SIGN

3.2.2 Sturzvermeidung

Eine gezielte Sturzabklärung und -intervention senkt bei älteren Personen das Sturzrisiko (Empfehlungsgrad A).

Dadurch lässt sich die Inzidenz von proximalen Femurfrakturen und behandlungspflichtigen Folgen senken (Empfehlungsgrad C).

Ab einem Lebensalter von 70 Jahren wird deshalb eine jährliche Sturzanamnese empfohlen (Empfehlungsgrad D). Bei einem hohen Sturzrisiko sollten eine Abklärung der Ursachen und eine Therapie vermeidbarer Sturzursachen erfolgen. Medikamente, die Stürze begünstigen, wie z. B. Sedativa, orthostatisch wirkende Medika-

mente oder Antidepressiva, sollten regelmäßig in Bezug auf Dosis und Notwendigkeit überprüft werden. Gegebenenfalls sollten adaptierte Hilfsmittel und Hüftprotektoren eingesetzt werden (Empfehlungsgrade A–D).

Durch Anamnese und klinische Angaben lassen sich die wesentlichen Risikofaktoren für einen Sturz erheben (Perell et al. 2001). Dazu gehören (RR > 2):

- Muskelschwäche und Mobilitätsbeeinträchtigung
- Sturzanamnese
- Gang- und Balancedefizite
- Hilfsmittelgebrauch
- Arthrose
- Sehprobleme
- Depression
- kognitive Defizite
- Angst vor dem Fallen

Wesentliche Bereiche zur Senkung des Sturzrisikos sind:

- Medikamentenanpassung
- Verhaltenstraining
- Mobilitätsverbesserung (Balance-, Kraft-, Gehtraining)
- Reaktionstraining
- Optimierung des häuslichen Umfeldes (Schuhwerk, Beleuchtung, Stolperfallen, Mobiliar)
- Optimierung der Hilfsmittelversorgung
- Hüftprotektoren

Eine Reduktion des Sturzrisikos durch Beeinflussung multipler Risikofaktoren ist bei 80 Jahre und älteren Frauen und Männern durch RCTs belegt (Chang et al. 2004; Gillespie et al. 2003, Moreland et al. 2002; Royal College of Nursing 2004; Shekelle et al. 2003; Weatherall 2004).

Interventionen, die sich als sturzsenkend erwiesen haben, sind:

- multidisziplinäre und multifaktorielle Interventionsprogramme, die folgende Komponenten umfassen (RR = 0,73; 95%-KI 0,63–0,85)
 - Kraft- und Balancetraining
 - Begutachtung und Verbesserung des Wohnumfeldes
 - Sehbeurteilung und evtl. Intervention (Überweisung)
 - Medikamentenüberprüfung und -anpassung
- Programme einer Muskel- und Koordinationsverbesserung über häusliche Übungen (RR = 0,80; 95%-KI 0,66–0,98)
- Assessment der häuslichen Sturzrisiken und deren Modifikation (RR = 0,66; 95%-KI 0,54–0,81)
- Verminderung psychotroper Medikamente (RR = 0,34; 95%-KI 0,16–0,74)
- 15-wöchige Tai-Chi-Gruppenübungsintervention (RR = 0,51; 95%-KI 0,36–0,73)
- multidisziplinäre und multifaktorielle Interventionsprogramme in Altenheimen (RR = 0,60; 95%-KI 0,50–0,73)

Für folgende Interventionen liegt keine genügende Evidenz vor, diese Interventionen können daher auch nicht empfohlen werden:

- Übungsprogramme mit geringer Intensität und kombiniertes Inkontinenztraining
- Gruppenübungen ohne risikogesteuerte Auswahl der Teilnehmer
- alleinige Interventionen mit dem Fokus Kognition und Verhalten
- alleinige Verbesserung der Sehkraft

Nur wenige Studien konnten zeigen, dass durch solche Maßnahmen nicht nur die Sturzhäufigkeit, sondern auch die Frakturrate positiv beeinflusst werden kann. Ytterstad (1996) und Poulstrup und Jeune (2000) führten Studien durch, die ganze Städte und nicht einzelne Personen als Versuchsbereiche definierten. In beiden Untersuchungen konnte durch flächendeckende, multifaktorielle Interventionen die Frakturrate gesenkt werden. In RCTs von Altenheimbewohnern konnte ebenfalls eine signifikante Frakturrate gesenkt werden (Jensen et al. 2002, 2003). Die Metaanalyse von Robertson et al. (2002) konnte zeigen, dass durch Bewegungsprogramme Sturz- und Verletzungsrate positiv beeinflusst werden können. Für multifaktorielle Interventionen ist daher nur eine grenzwertig signifikante Senkung von proximalen Femurfrakturen belegt (Lock et al. 2006). Allerdings ist die Datenlage in Bezug auf die Senkung von Frakturen über Sturzinterventionsprogramme insgesamt schlecht.

Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttrop MJ, Roth EA, Shekelle PG. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2004; 328(7441): 680.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Gillespie L, Gillespie W, Robertson M, Lamb S, Cumming R, Rowe B. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD000340.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities – a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2002; 136: 733–41.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Jensen J, Nyberg L, Gustafson Y, Lundin-Olsson L. Fall and injury prevention in residential care – effects in residents with higher and lower levels of cognition. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 627–35.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* 2006; 17: 20–8. Epub 2005 Jun 1.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Moreland J, Richardson J, Chan DH, O'Neill J, Bellissimo A, Grum RM, Shanks L. Evidence-based guidelines for the secondary prevention of falls in older adults. *Gerontology* 2003; 49: 93–116.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Perell KL, Nelson A, Goldman RL, Luther SL, Prieto-Lewis N, Rubenstein LZ. Fall risk assessment measures: an analytic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M761–6.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Poulstrup A, Jeune B. Prevention of fall injuries requiring hospital treatment among community-dwelling elderly. *Eur J Public Health* 2000; 10: 45–50.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 905–11.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Royal College of Nursing. Clinical practice guideline for the assessment and prevention of falls in older people. London: RCN 2004.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Shekelle PG, Rubenstein L, Maglione M, Chang J, Mojica W, Morton SC, Suttrop MJ, Roth EA, Rhodes S, Wu SY, Newberry S. Healthy Aging Initiative Evidence Reports: Falls prevention interventions in the medicare population – evidence report and evidence based recommendation. USA: Rand 2003.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Weatherall M. Prevention of falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults: a meta-analysis of estimates of effectiveness based on recent guidelines. Intern Med J 2004; 34(3): 102–8.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Ytterstad B. The Harstad injury prevention study: Community based prevention of fall-fractures in the elderly evaluated by means of a hospital based injury recording system in Norway. J Epidemiol Community Health 1996; 50: 551–8.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

3.2.3 Hüftprotektoren

Hüftprotektoren senken bei Frauen und Männern in Alten- und Pflegeheimen die Rate proximaler Femurfrakturen, wenn sie in ein umfassendes Schulungsprogramm des Personals zur Vermeidung von Stürzen eingebunden sind (Empfehlungsgrad A). Die alleinige Verordnung von Hüftprotektoren ohne Abklärung der Akzeptanz hat keinen fraktursenkenden Effekt (Empfehlungsgrad A).

Für Personen außerhalb von Altenheimen ist derzeit keine Evidenz für eine Senkung von proximalen Femurfrakturen vorhanden (Empfehlungsgrad A).

Hüftprotektoren sind Kunststoffschalen, die, einzeln oder als Bestandteil einer Hose beidseits über dem Trochanter major des Femurbereichs platziert, bei einem Sturz einen großen Teil der Aufprallenergie auffangen und verteilen können. Die Mehrzahl der Studien ist mit Bewohnern von Altenheimen oder sehr gebrechlichen Personen durchgeführt worden. In einer Reihe von Cluster-randomisierten Studien in Altenheimen konnte ein positiver Effekt von Hüftprotektoren zur Verhinderung hüftgelenksnaher Frakturen nachgewiesen werden. Durch das Tragen von Hüftprotektoren wurde die Frakturrate in diesen Studien bis zu 60% reduziert. In der Mehrzahl der Studien war die Nutzung von Hüftprotektoren nur ein Bestandteil eines umfassenden Schulungsprogramms. Die Effektivität wird allerdings durch Akzeptanzprobleme unter Alltagsbedingungen deutlich gemindert. Neuere Studien mit Individualdaten haben dagegen keine signifikante Senkung von Schenkelhalsfrakturen bei Verwendung von Hüftprotektoren gezeigt (Birks et al. 2004; Parker et al. 2004; van Schoor et al. 2002). Dies ist möglicherweise auf eine niedrige Tragerate während des Sturzes zurückzuführen. Aufgrund der Diskrepanz der Studiendaten kann hier derzeit nur der Empfehlungsgrad D ausgesprochen werden. Es ist notwendig, in zukünftigen Studien die Determinanten der Compliance zu analysieren und praktikable Implementierungsstrategien zu entwickeln. Bei Personen, die nicht in Alten- oder Pflegeheimen wohnen, ist die Wirksamkeit eines Hüftprotektors in Bezug auf Schenkelhalsfrakturen bisher nicht belegt (Sawka et al. 2005). In drei der Studien waren auch Männer eingeschlossen und zeigten ähnliche Resultate wie Frauen.

Birks YF, Porthouse J, Addie C, Loughney K, Saxon L, Baverstock M, Francis RM, Reid DM, Watt I, Torgerson DJ. Randomized controlled trial of hip protectors among women living in the community. *Osteoporos Int* 2004; 15(9): 701–6.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Parker M, Gillespie L, Gillespie W. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001255.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

van Schoor NM, Deville WL, Bouter LM, Lips P, Lips P. Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2002; 13(12): 917–24.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Sawka AM, Boulos P, Beattie K, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, Cranney A, Zytaruk N, Hanley DA, Adachi JD. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1461–74. Epub 2005 Jul 1.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

3.2.4 Ausgleich eines sturzfördernden Vitamin-D-Defizits

Der Ausgleich eines ausgeprägten Vitamin-D-Mangels ($< 10\text{--}20\text{ ng/ml}$) führt, möglicherweise d. h. über eine Verminderung der Sturzrate, zu einer Senkung von proximalen Femurfrakturen (Empfehlungsgrad B für Frauen, Empfehlungsgrad C für Männer).

Bei Personen ohne einen Vitamin-D-Mangel ist keine Fraktursenkung belegt (Empfehlungsgrad D).

Für den aktiven Vitamin-D-Metabolit Alfacalcidol ist bei bestimmten Untergruppen von älteren Frauen und Männern ebenfalls eine Verminderung der Sturzrate gezeigt worden (Empfehlungsgrad B).

In Kohortenstudien älterer ambulanter und institutionalisierter Männer und Frauen ist die Vitamin-D-Serumkonzentration mit der Sturzrate assoziiert (Flicker et al. 2003; Sambrook et al. 2004).

800 IE Vitamin D₃ in Kombination mit 1 200 mg Kalzium täglich senken die Sturzrate bei alten Frauen (Bischoff et al. 2003; Harwood et al. 2004; Pfeifer et al. 2000; negativ: Chapuy et al. 2002). In der Metaanalyse von Bischoff-Ferrari et al. (2005) fand sich bei einer Vitamin-Dosierung von 700–800 IE/d eine signifikante Senkung der Rate peripherer Frakturen (proximale Femurfrakturen: RR = 0,74; 95%-KI 0,61–0,88; alle nichtvertebralen Frakturen RR = 0,77; 95%-KI 0,68–0,87). Studien, die differenzieren, welchen Beitrag an der Fraktursenkung hierbei die Sturzsenkung und welchen Beitrag die Verbesserung der Knochenfestigkeit hat, sind bisher nicht durchgeführt worden. Die gegenwärtigen Daten lassen vermuten, dass eine Fraktursenkung nur bei einem deutlichen Vitamin-D-Mangel (10–20 ng/ml) gegeben ist. Insgesamt sind hier noch eine Reihe von Fragen bezüglich des Ausmaßes einer Fraktursenkung in Abhängigkeit vom der Vitamin-D-Serumkonzentration und der nötigen Vitamin-D-Dosis zum Ausgleich eines Defizits offen. In den bisherigen Studien gibt es nur unzureichende Angaben zum Ausgangsniveau der Vitamin-D-Konzentration und zu den unter Studienbedingungen erreichten Vitamin-D-Konzentrationen.

Für den aktiven Vitamin-D-Metaboliten Alfacalcidol ist bei bestimmten Untergruppen von älteren Frauen und Männern ebenfalls eine Verminderung der Sturzrate ge-

zeigt worden (Empfehlungsgrad B). Dukas et al. (2004, 2005) berichten in zwei Studien bei Frauen bzw. Männern, die 1 µg Alfacalcidol täglich erhielten, eine verminderte Sturzrate im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt war in der einen Studie aber nur bei einer Kalziumzufuhr von mehr als 512 mg/d und in der anderen Studie nur bei einer Kreatinin-Clearance von < 65 ml/h nachweisbar, sodass der Bias von Post-hoc-Analysen in Bezug auf den gefundenen Zusammenhang hier nicht auszuschließen ist.

Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343–51.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291(16): 1999–2006.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation – a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257–64.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the dacylyos II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257–64.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalmann B, Stahelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(2): 230–6.

► Evidenzgrad 1– SIGN

Dukas L, Schacht E, Mazon Z, Stahelin HB. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 198–203. Epub 2004 Jun 17.

► Evidenzgrad 1– SIGN

Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, Nowson C, Scherer S, Stein MS, Thomasx J, Hopper JL, Wark JD. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(11): 1533–8.

► Evidenzgrad 2– SIGN

Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004; 33(1): 45–51.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15(6): 1113–8.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Zochling J, Sitoh YY, Lau TC, Schwarz J, Seibel MJ. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1572–6.

► Evidenzgrad 2– SIGN

3.3 Ernährung und Lebensstil

3.3.1 Untergewicht, Gewichtsveränderungen

Bei einem Untergewicht ($\text{BMI} < 20$) ist das relative Risiko für eine proximale Femurfraktur bei Frauen und Männern etwa 2-fach erhöht (Empfehlungsgrad A). Ein erhöhtes Frakturrisiko ist auch für andere Frakturen wahrscheinlich (Empfehlungsgrad C). Das erhöhte Risiko lässt sich vorwiegend über eine Erniedrigung der Knochendichte erklären.

Eine Gewichtsabnahme ist mit einer Zunahme des Risikos proximaler Femurfrakturen verbunden (Empfehlungsgrad A). Eine Gewichtszunahme ist mit einer Abnahme des Risikos proximaler Femurfrakturen verbunden (Empfehlungsgrad D).

Die Abklärung eines unklaren Untergewichts und eine ausreichende kalorische Ernährung, mit dem vorrangigen Ziel, Muskelmasse zu erhalten oder zu erzeugen, werden deshalb empfohlen (Empfehlungsgrade A–D).

Untergewicht als Risikofaktor für Frakturen

Es gibt drei Kohortenstudien zu Frauen und Männern, die eine Abhängigkeit aller Frakturen vom BMI (Body-Mass-Index) zeigen (Colon-Emeric et al. 2002; Joakimsen et al. 1998; van der Voort et al. 2001).

Publiziert sind Daten aus neun Fall-Kontroll-Studien zu alten Frauen und Männern, die alle konsistent eine starke Abhängigkeit des Risikos proximaler Femurfrakturen vom BMI zeigen. Das relative Risiko für eine proximale Femurfraktur bei einem $\text{BMI} < 20$ ist etwa 2-fach gegenüber einem $\text{BMI} \geq 20$ erhöht.

Ferner wurden fünf Kohortenstudien zu Männern und/oder Frauen publiziert (davon 4 mit einer guten Qualität), die ebenfalls konstant eine starke Beziehung zwischen dem BMI und dem Risiko einer proximalen Femurfraktur zeigen (Bachrach-Lindstrom et al. 2000; Elliot et al. 1992; Fujiwara et al. 1997; Grisso et al. 1994; Hillier et al. 2000; Johnell et al. 1995; Margolis et al. 2000; Meyer et al. 1995; Michaelsson et al. 1995; Suzuki et al. 1997; Tromp et al. 2000; Wei et al. 2001; Young et al. 2001).

Daten aus drei Kohortenstudien zu postmenopausalen Frauen zeigen einen Trend für eine Abhängigkeit vertebraler Frakturen vom BMI (Gunnes et al. 1996; Ross et al. 1991; Roy et al. 2003).

Zur Frage, ob ein niedriges Körpergewicht ein Risiko für Unterarmfrakturen ist, sind Daten aus zwei Kohorten und zwei Fall-Kontroll-Studien zu postmenopausalen Frauen publiziert. Die beiden Kohortenstudien und eine der beiden Fall-Kontroll-Studien fanden eine Zunahme der Frakturen bei einem niedrigen BMI. Eine der Fall-Kontroll-Studien fand dagegen eine Zunahme bei einem hohen BMI (Gunnes et al. 1996; Honkanen et al. 1998; Varenna et al. 1997).

Bachrach-Lindstrom MA, Ek AC, Unosson M. Nutritional state and functional capacity among elderly Swedish people with acute hip fracture. *Scand J Caring Sci* 2000; 14(4): 268–74.

► Evidenzgrad 4 Oxford

- Bernstein J, Grisso JA, Kaplan FS. Body mass and fracture risk. A study of 330 patients. *Clin Orthop* 1999; 364: 227–30.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Colon-Emeric CS, Pieper CF, Artz MB. Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? Development and validation of a clinical tool. *Osteoporos Int* 2002; 13(12): 955–61.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Elliot JR, Hanger HC, Gilchrist NL, Frampton C, Turner JG, Sainsbury R, Gillespie WJ. A comparison of elderly patients with proximal femoral fractures and a normal elderly population: a case control study. *N Z Med J* 1992; 105(944): 420–2.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, Kodama K. Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 1997; 12(7): 998–1004.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, O'Brien LA, Maislin G, LaPann K, Samelson L, Hoffman S. Risk factors for hip fracture in black women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(22): 1555–9.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994; 271(2): 128–33.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Gunnes M, Lehmann EH, Mellstrom D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone* 1996; 19(4): 407–13.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Hillier S, Cooper C, Kellingray S, Russell G, Hughes H, Coggon D. Fluoride in drinking water and risk of hip fracture in the UK: a case-control study. *Lancet* 2000; 355(9200): 265–9.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Honkanen R, Tuppurainen M, Kroger H, Alhava E, Saarikoski S. Relationships between risk factors and fractures differ by type of fracture: a population-based study of 12,192 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1998; 8(1): 25–31.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int* 1998; 8(5): 436–42.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1995; 10(11): 1802–15.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Margolis KL, Ensrud KE, Schreiner PJ, Tabor HK. Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2000; 133(2): 123–7.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Body height, body mass index, and fatal hip fractures: 16 years' follow-up of 674,000 Norwegian women and men. *Epidemiology* 1995; 6(3): 299–305.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sorensen S, Wolk A, Bergstrom R, Ljunghall S. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol* 1995; 24(4): 771–82.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114(11): 919–23.
- Evidenzgrad 1b Oxford

- Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Armbrecht G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Diaz MN, Eastell R, Yershova OB, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Ismail AA, Jajic I, Janott I, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazowski T, Gennari C, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Reeve J; European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 19–26.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Suzuki T, Yoshida H, Hashimoto T, Yoshimura N, Fujiwara S, Fukunaga M, Nakamura T, Yoh K, Inoue T, Hosoi T, Orimo H. Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) questionnaire. *Bone* 1997; 21(5): 461–7.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000; 11(2): 134–40.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001; 12(8): 630–8.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Varenni M, Binelli L, Zucchi F, Beltrametti P, Gallazzi M, Sinigaglia L. Is the metatarsal fracture in postmenopausal women an osteoporotic fracture? A cross-sectional study on 113 cases. *Osteoporos Int* 1997; 7(6): 558–63.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Wei TS, Hu CH, Wang SH, Hwang KL. Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of hip fracture in the community-dwelling ambulatory elderly. *Osteoporos Int* 2001; 12(12): 1050–5.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Young Y, Myers AH, Provenzano G. Factors associated with time to first hip fracture. *J Aging Health* 2001; 13(4): 511–26.
- Evidenzgrad 1b Oxford

Abnahme des Körpergewichts als Risikofaktor für Frakturen

Es liegen Daten aus einer Kohortenstudie und drei Fall-Kontroll-Studien zum Risiko der proximalen Femurfraktur bei postmenopausalen Frauen vor. Alle vier Studien zeigen ein etwa 2-fach erhöhtes relatives Risiko für proximale Femurfrakturen im Falle einer Gewichtsabnahme.

Daten aus einer Fall-Kontroll-Studie zu Armfrakturen zeigen ebenfalls ein erhöhtes Frakturrisiko bei Gewichtsabnahme (Ensrud et al. 2003; Farahmand et al. 2000; Hagino et al. 2004; Langlois et al. 1996, 2001).

Das Risiko proximaler Femurfrakturen ist auch bei einer freiwilligen Gewichtsabnahme erhöht (Chao et al. 2000).

-
- Chao D, Espeland MA, Farmer D, Register TC, Lenchik L, Applegate WB, Ettinger WH Jr. Effect of voluntary weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 753–9.
- Evidenzgrad 1+ SIGN

- Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR; The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and Unintentional Weight Loss Increase Bone Loss and Hip Fracture Risk in Older Women. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(12): 1740–7.
- Evidenzgrad 1b Oxford

Farahmand BY, Michaelsson K, Baron JA, Persson PG, Ljunghall S. Body size and hip fracture risk. Swedish Hip Fracture Study Group. *Epidemiology* 2000; 11(2): 214–9.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 226–30.

► Evidenzgrad 4b Oxford

Langlois JA, Harris T, Looker AC, Madans J. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 1996; 156(9): 989–94.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Langlois JA, Mussolino ME, Visser M, Looker AC, Harris T, Madans J. Weight loss from maximum body weight among middle-aged and older white women and the risk of hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporos Int* 2001; 12(9): 763–8.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Senkung des Frakturrisikos durch eine Gewichtszunahme

Zur Frage, ob eine Gewichtszunahme bei Untergewicht zu einer Senkung des Frakturrisikos führt, liegen Daten aus drei Kohortenstudien und einer Fall-Kontroll-Studie bei postmenopausalen Frauen und/oder Männern vor. Eine dieser Kohortenstudien fand keine Senkung des Frakturrisikos für proximale Femurfrakturen, die zweite Kohortenstudie war diesbezüglich grenzgradig, die dritte Studie fand ein vermindertes Frakturrisiko. In der Fall-Kontroll-Studie zeigte sich eine Gewichtszunahme als protektiv gegenüber proximalen Femurfrakturen (Ensrud et al. 2003; Farahmand et al. 2000; Joakimsen et al. 1998; Langlois et al. 1996).

Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR; The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and Unintentional Weight Loss Increase Bone Loss and Hip Fracture Risk in Older Women. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(12): 1740–7.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Farahmand BY, Michaelsson K, Baron JA, Persson PG, Ljunghall S. Body size and hip fracture risk. Swedish Hip Fracture Study Group. *Epidemiology* 2000; 11(2): 214–9.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int* 1998; 8(5): 436–42.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Langlois JA, Harris T, Looker AC, Madans J. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 1996; 156(9): 989–94.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Übergewicht als protektiver Faktor einer niedrigen Knochendichte

Die Wahrscheinlichkeit einer niedrigen Knochendichte ist auch im höheren Lebensalter bei einem Übergewicht ohne sonstige starke Frakturrisikofaktoren gering (Empfehlungsgrad A).

In der DUBBO-Studie hatten 75% der postmenopausalen Studienteilnehmerinnen mit einem Körpergewicht < 55 kg einen T-Wert von < –2,5, während nur 10% der

Frauen mit einem Körpergewicht von > 90 kg einen T-Wert von $< -2,5$ aufwiesen (Nguyen et al. 2004).

Cadarette et al. (2004) fanden für den klinische Risiko-Score ORAI, der die klinischen Risikofaktoren Lebensalter, Körpergewicht und Östrogeneinnahme erfasst, eine Sensitivität von 92–95 % in der Vorhersage einer niedrigen Knochendichte. In diesem Score haben Frauen mit einem Körpergewicht von mehr als 70 kg in einem Alter bis 65 Jahre ein niedriges Risiko einer Knochendichteerniedrigung. Ab einem Alter von 65 Jahren beginnt das Risiko zu steigen. Auch in der Gruppe frühpostmenopausaler Frauen lässt sich mit einer Sensitivität von ca. 90 % über eine Kombination von Körpergewicht und Lebensalter eine Erniedrigung der Knochendichte erkennen (Rud et al. 2005). Für Männer ist die Beziehung zwischen Körpergewicht und Knochendichte nicht ganz so gut evaluiert, scheint aber in der Studie, die es gibt, ähnlich zu sein (Kung et al. 2005).

Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L, Culbert A, Zarifa G, Ola E, Jaglal SB. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. *Osteoporos Int* 2004; 15(5): 361–6.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Kung AW, Ho AY, Ross PD, Reginster JY. Development of a clinical assessment tool in identifying Asian men with low bone mineral density and comparison of its usefulness to quantitative bone ultrasound. *Osteoporos Int* 2005; 16(7): 849–55. Epub 2004 Dec 21.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Nguyen TV, Center JR, Pocock NA, Eisman JA. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15: 49–55.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Rud B, Jensen JE, Mosekilde L, Nielsen SP, Hilden J, Abrahamsen B. Performance of four clinical screening tools to select peri- and early postmenopausal women for dual X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2005; 16(7): 764–72. Epub 2004 Sep 30.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Sind die DXA-Knochendichte und ein niedriger BMI unabhängige Risikofaktoren für Frakturen?

Publiziert sind Daten aus zwei Fall-Kontroll-Studien und drei qualitativ guten Kohortenstudien zu alten Frauen und/oder Männern. Beide Fall-Kontroll-Studien und zwei der Kohortenstudien beschreiben eine niedrige Knochendichtemessung und einen niedrigen BMI als unabhängige Risikofaktoren für proximale Femurfrakturen mit einem relativen Risiko eines niedrigen BMI nach Adjustierung für die Knochendichte von etwa 2. Der Ort der Knochendichtemessung könnte hier aber eine Rolle gespielt haben. In der dritten Kohortenstudie fand sich keine Unabhängigkeit des Schenkelhalsfrakturrisikos nach Adjustierung für die Knochendichte. In dieser Studie wurde die Knochendichte am Schenkelhals gemessen (Greenspan et al. 1994; Margolis et al. 2000; Mussolino et al. 1998; Schott et al. 1998; Wei et al. 2001).

In einer Metaanalyse aus 12 prospektiven epidemiologischen Bevölkerungsstudien fanden De Laet et al. (2005) ein relatives Risiko von 1 für alle Frakturen und für osteoporotische Frakturen nach Adjustierung für die Knochendichte sowie ein relatives Risiko von 0,98 für proximale Femurfrakturen.

Der überwiegende Teil der erhöhten Frakturrate bei einem niedrigen Körpergewicht lässt sich somit vermutlich über die Knochendichte erklären.

- De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330–8. Epub 2005 Jun 1.
- Evidenzgrad 1a Oxford
- Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994; 271(2): 128–33.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Margolis KL, Ensrud KE, Schreiner PJ, Tabor HK. Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2000; 133(2): 123–7.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Langlois JA, Orwoll ES. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13(6): 918–24.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, Delmas PD, Ribot C, Sebert JL, Breart G, Meunier PJ. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998; 8(3): 247–54.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Wei TS, Hu CH, Wang SH, Hwang KL. Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of hip fracture in the community-dwelling ambulatory elderly. *Osteoporos Int* 2001; 12(12): 1050–5.
- Evidenzgrad 4 Oxford

3.3.2 Ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D

Bei Kalzium- und Vitamin-D-defizienten Personen in Alten- und Pflegeheimen führt eine Supplementierung mit 1200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D₃ zu einer Senkung nichtvertebraler Frakturen und insbesondere von proximalen Femurfrakturen (Empfehlungsgrad A).

Für selbstständig lebende ältere Frauen und Männer und für jüngere Personen ist die Datenlage inkonsistent. Die Effizienz hängt vermutlich vom Ausmaß des präexistenten Kalzium- und Vitamin-D-Mangels dieser Personen ab (Empfehlungsgrad D).

Es wird eine Zufuhr von 1 200–1 500 mg Kalzium täglich mit der Nahrung empfohlen (Empfehlungsgrad D). Dies ist vor allem im Alter von mehr als 70 Jahren bei vielen Menschen nicht gegeben. Bei einer Unterschreitung der empfohlenen Kalziumzufuhr im Alter oder im Rahmen von Grunderkrankungen (z. B. Malassimilation) wird deshalb eine Supplementierung empfohlen (Empfehlungsgrade A–D).

Für eine ausreichende Bildung von Vitamin D wird eine mindestens 30-minütige Sonnenlichtexposition von Gesicht und Armen täglich empfohlen (Empfehlungsgrad D). Auch dies ist vor allem im Alter von mehr als 70 Jahren bei vielen Menschen nicht gewährleistet. Bei geringeren Expositionszeiten sollte deshalb eine medikamentöse Supplementierung mit 400–1200 IE Vitamin D₃ täglich erfolgen (Empfehlungsgrade A, B) (Tab. 8).

Tabelle 8 Datenlage zur fraktursenkenden Wirkung von Kalzium (Ca), Vitamin D (D) oder einer kombinierten Gabe von Kalzium und Vitamin D (Ca + D) bei Frauen in Abhängigkeit vom Lebensabschnitt

Lebensabschnitt	Beobachtungsstudien (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien)		Randomisierte, kontrollierte Studien mit Surrogatparametern (Knochendichte) als Endpunkt			Randomisierte, kontrollierte Studien mit Frakturen als Endpunkt		
	Ca	D	Ca	D	Ca + D	Ca	D	Ca + D
Frühe Postmenopause			–	–				
Späte Postmenopause bis zum hohen Lebensalter	+/-	+/-	+			(+)	(+?)	
Hohes Lebensalter	+/-	+/-	+		(+)	(+)	+	+/-
Hohes Lebensalter und Altenheim					+		–	++

Das Erwachsenenalter bis zum hohen Lebensalter

Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien in dieser Lebensphase geben ein sehr uneinheitliches Bild. Prospektive randomisierte Studien belegen für tägliche Kalzium-Supplemente zwischen 500 mg und 1 700 mg konsistent sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Frauen und an unterschiedlichen Messorten einen mäßigen Anstieg der Knochendichte relativ zu Placebogaben. Eine klare Abhängigkeit von der Nahrungskalziumzufuhr zu Beginn der Studie lässt sich nicht erkennen. Dawson-Hughes et al. (1990) fanden nur bei den Frauen mit einer sehr niedrigen Kalziumzufuhr von weniger als 400 mg/d einen Anstieg der Knochendichte unter Supplementierung, während es in den Studien von Reid et al. (1995) und Devine et al. auch bei einer Ausgangskalziumzufuhr von 700–900 mg Kalzium noch zu Anstiegen der Knochendichte kam. Grundlage des Knochendichteanstiegs ist vermutlich vor allem die Erniedrigung des Knochenumbaus durch die Absenkung der PTH-Konzentration.

Die für diese Lebensphase vorliegenden prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studien sind zu klein, um eine fraktursenkende Wirkung von Kalzium und/oder Vitamin D mit einer ausreichenden Wahrscheinlichkeit belegen zu können. Sie zeigen aber Tendenzen für eine Verminderung der Frakturrate. So war die Zahl nichtvertebraler Frakturen in einer Studie von 135 gesunden Frauen mit einem mittleren Alter von 58 Jahren und einer mittleren Nahrungskalziumzufuhr von 700–800 mg Kalzium bei den Frauen, die zusätzlich 1 000 mg Kalzium erhielten, gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant vermindert (Reid et al. 1995). Die Zahl der Frakturen war mit 11 aber gering. In einer finnischen Studie bei frühpostmenopausalen Frauen mit einer mittleren Kalziumzufuhr von 800 mg zeigte sich bei 116 Frauen mit einer Supplementierung von 300 IE Vitamin D täglich im Verlauf von 5 Jahren ebenfalls eine Tendenz für eine niedrigere Rate nichtvertebraler Frakturen gegenüber der Placebo-Gruppe (Komulainen et al. 1998). Absolut gesehen kam es sogar zu einer Halbierung des Frakturrisikos. Das nichtsignifikante Ergebnis der Studie ist also kein Hinweis für die Bedeutungslosigkeit der Vitamin-D-Supplementierung, sondern nur

dafür, dass die Gruppengröße zu klein war, um damit die Fragestellung eindeutig zu beantworten.

Es bleibt festzuhalten, dass eine Verminderung der Inzidenz nichtvertebraler Frakturen im Erwachsenenalter durch eine hohe Kalzium- und/oder Vitamin-D-Versorgung denkbar, aber nicht gesichert ist.

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323(13): 878–83.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Devine A, Dick IM, Heal SJ, Criddle RA, Prince RL. A 4-year follow-up study of the effects of calcium supplementation on bone density in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997; 7(1): 23–8.

Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, Saarikoski S. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31(1): 45–54.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 1995; 98: 331–5.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Sonderfall: Die frühe Postmenopause

Die frühe Postmenopause stellt einen Sonderfall dar. In allen übrigen Lebensabschnitten kommt es durch eine Kalzium- und Vitamin-D-Gabe zu mehr oder weniger deutlichen Veränderungen von Surrogatparametern wie der Knochendichte. Hier stellt sich vorwiegend die Frage, was diese Veränderungen in Hinblick auf die Frakturrate bedeuten. In den Jahren kurz nach der Menopause ist dies anders. Hier gibt es mehrere konsistente randomisierte Interventionsstudien, die dokumentieren, dass es selbst bei einer schlechten Nahrungskalziumzufuhr von weniger als 500 mg durch eine Anhebung der Kalziumversorgung nicht zu einer Verringerung des rapiden Knochenverlusts kommt (Dawson-Hughes et al. 1990). Ähnliches gilt für die wöchentliche Gabe von 10 000 IE Vitamin D (Cooper et al. 2003). Auch pathophysiologisch macht dies durchaus Sinn. Der Knochenabbau in dieser Phase ist überwiegend Zytokin-gesteuert und durch die große Mengen des aus dem Knochen freigesetzten Kalziums liegt eher ein Überschuss an verfügbarem Kalzium als ein Mangel vor. Obwohl man also angesichts des rapiden Knochenverlusts hier besonders geneigt wäre, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D zu empfehlen, ist in dieser Phase eine nachhaltige Beeinflussung der Frakturrate durch Kalzium- und/oder Vitamin-D-Supplemente am unwahrscheinlichsten.

Cooper L, Clifton-Bligh PB, Nery ML, Figtree G, Twigg S, Hibbert E, Robinson BG. Vitamin D supplementation and bone mineral density in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1324–9.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323(13): 878–83.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Das hohe Lebensalter

Im höheren Lebensalter ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus auf der Grundlage eines Kalzium- und Vitamin-D-Mangels häufig. Auch hier kommt es durch eine Steigerung der Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr zu einer Verminderung des PTH-gesteuerten Knochenumbaus, was eine Verminderung der Frakturrate pathophysiologisch gut begründen würde. Auf die Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen der Kalzium- und/oder Vitamin-D-Versorgung und Frakturen in dieser Altersklasse soll nicht näher eingegangen werden, da diese Studien das gleiche inkonsistente Bild wie in den anderen Lebensphasen bieten.

Eine Ausnahme hiervon mag eine Analyse der Study of Osteoporotic Fractures sein, die zum Zeitpunkt der 4. Untersuchung durchgeführt wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde bei den damals im Mittel schon 76 Jahre alten Frauen die fraktionelle Kalziumabsorption mittels ^{45}Ca -Isotopenuntersuchung bestimmt. Dabei zeigte sich, dass diejenigen Frauen, die weniger als 400 mg Kalzium mit der Nahrung aufnahmen und bei denen zusätzlich die fraktionelle Kalziumabsorption unterhalb des Medians lag, im Verlauf der folgenden 5 Jahre ein 2,5-fach höheres Risiko für eine proximale Femurfraktur hatten als die Frauen mit einer oberhalb des Medians liegenden fraktionellen Kalziumabsorption (Ensrud et al. 2000). Obwohl auch hier nicht auszuschließen ist, dass das Ausmaß der Kalziumabsorption mit anderen Merkmalen verbunden sein könnte, die das Frakturrisiko vermindern, ist die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung in diesem Fall sicher höher zu bewerten als die einer hohen Nahrungskalziumzufuhr.

Die verlässlichsten Aussagen lassen sich aus den randomisierten prospektiven Interventionsstudien ableiten. Eine der am meisten zitierten Studien ist dabei die Studie von Dawson-Hughes et al. (1997). In dieser Studie wurden 176 Männer und 213 Frauen in einem mittleren Alter von 71 Jahren entweder zu 500 mg Kalzium kombiniert mit 700 IE Vitamin D₃ täglich oder Placebo randomisiert. Die Nahrungskalziumzufuhr betrug vor Beginn der Studie bei beiden Gruppen 700–800 mg täglich. Im Verlauf von 3 Jahre traten bei 37 Personen nichtvertebrale Frakturen auf. Die mit Kalzium und Vitamin D behandelten Personen hatten signifikant weniger Frakturen als die mit Placebo behandelten Personen.

Nicht so eindeutig sind die Studien zur alleinigen Gabe von Kalzium oder Vitamin D. Recker et al. (1996) untersuchten im Mittel 73 Jahre alte Frauen mit einer im Mittel sehr niedrigen Nahrungskalziumzufuhr von nur 430 mg/d. Bei den Frauen mit Wirbelkörperfrakturen kam es zu einer Reduktion der Zahl neuer Wirbelkörperfrakturen, bei den Frauen ohne Wirbelkörperfrakturen war die Frakturrate aber gegenüber der Placebo-Gruppe unverändert.

Chevalley et al. (1994) untersuchten gesunde ältere und zu Beginn der Studie mit 300 000 IE Vitamin D einheitlich vorbehandelte Personen im Alter von 62–87 Jahren mit einer mittleren Kalziumzufuhr von 619 mg/d. Unter der randomisierten Supplementierung mit 800 mg Kalzium ließ sich in dieser Studie innerhalb von 18 Monaten ebenfalls eine Verminderung der Wirbelkörperfrakturrate feststellen.

Heikinheimo et al. (1992) behandelten 199 selbstständig lebende Personen im Alter von mehr als 85 Jahren mit einer jährlichen intramuskulären Injektion von 150 000–300 000 IE Vitamin D. Die restlichen 280 Personen erhielten keine Injektion. In einem zweiten Studienarm wurde das gleiche Protokoll auch bei Altenheimbewohnern ange-

wandte. Die 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel lagen bei den selbstständig lebenden Teilnehmern mit 31 nmol/l im Bereich eines milden Mangels und waren bei den Heimbewohnern mit 13,6 nmol/l deutlich erniedrigt. Im Verlauf von 2 bis 5 Jahren wurden in der mit Vitamin D behandelten Gruppe Frakturen der oberen Extremität mit 6,1% versus 2,9% signifikant seltener beobachtet. Auch Rippenfrakturen traten mit 2,6% versus 0,9% seltener auf. Kein Unterschied fand sich dagegen bei den Frakturen der unteren Extremität. Hier lag die Inzidenz bei 10,7% in der Vitamin-D-behandelten versus 9,1% in der Kontrollgruppe.

Die größte Studie zu der Fragestellung des Zusammenhangs zwischen der Vitamin-D-/Kalzium-Versorgung und der Frakturrate bei selbstständig lebenden Älteren ist die von Lips et al. (1996). 2 578 niederländische Frauen und Männer im Alter von mehr als 70 Jahren erhielten entweder 400 IE Vitamin D₃ täglich oder Placebo. Nach 3,5 Jahren war die Inzidenz an proximalen Femurfrakturen bei den mit Vitamin D supplementierten Personen ähnlich hoch wie in der Placebo-Gruppe. Es ist vor allem im Kontext mit der im nächsten Abschnitt beschriebenen Studie von Chapuy et al. (1992) bei Altenheimbewohnern lange diskutiert worden, worin der unterschiedliche Studienausgang begründet sein könnte. An erster Stelle wird hier die recht hohe mittlere Nahrungskalziumzufuhr von 870 mg/d in der Studie von Lips et al. genannt. Allerdings lag eine ähnlich hohe Nahrungskalziumzufuhr auch in der Studie von Dawson-Hughes et al. vor. Dann lassen die stichprobenartig in der Studie von Lips et al. im dritten Studienjahr durchgeführten 25-Hydroxycholecalciferol-Messungen allenfalls einen milden bis moderaten Vitamin-D-Mangel vermuten. Es ist also möglich, dass die zusätzliche Gabe von Vitamin D hier kaum noch eine Wirkung hatte. Schließlich war die Höhe der Vitamin-D-Supplementierung in der Studie von Lips et al. mit 400 IE geringer als in den Studien mit einem positiven Ergebnis. Aber auch nachfolgende Studien von Trivedi et al. (2003) und Larsen et al. (2004) zeigen eine Senkung der Rate peripherer Frakturen bei älteren Frauen mithilfe einer Supplementierung von Kalzium und Vitamin D₃. Letztlich lässt sich als Synthese der vorhandenen Daten hypothesisieren, dass eine Supplementierung mit Kalzium und/oder Vitamin D im höheren Lebensalter die Inzidenz von nichtvertebralen Frakturen und vielleicht auch von vertebralem Frakturen senken kann. Diese Wirkung ist derzeit am besten für eine kombinierte Gabe von Kalzium und Vitamin D belegt, und sie ist in ihrem Ausmaß am ehesten vom Grad der Kalzium- und Vitamin-D-Mangelsituation abhängig.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slossman D, Rapin CH, Michel JP, Vasey H, Bonjour JP. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 245–52.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10): 670–6.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000; 132: 345–53.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

- Heikinheimo R, Inkovaara J, Harju E, Haavisto M, Kaarela R, Kataja J, Kokko A, Kolho L, Rajala S. Annual injection of vitamin D and fractures in aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 105–10.
- Evidenzgrad 1– SIGN
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 370–8.
- Evidenzgrad 2– SIGN
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezember PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400–6.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11(12): 1961–6.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7387): 469.
- Evidenzgrad 1+ SIGN

Menschen im Altenheim

Ältere Menschen in Alten- und Pflegeheimen stellen bezüglich der Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung eine besondere Gruppe dar, denn es ist bekannt, dass das Defizit an Kalzium und Vitamin D bei diesen Menschen besonders häufig und besonders ausgeprägt ist. Bei diesem Hochrisikokollektiv hat die Gruppe um Chapuy et al. (1992) in ihrer 1992 veröffentlichten wegweisenden Studie auch die bisher überzeugendsten Argumente dafür geliefert, dass eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D äußerst effektiv ist und die Inzidenz proximaler Femurfrakturen erheblich senken kann. In dieser Studie erhielten 3 270 in französischen Altenheimen lebende, gefährigte Frauen entweder 1 200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D₃ täglich oder Placebo. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 84 Jahren. Die Kalziumzufuhr war mit im Mittel 400 mg täglich gering. Über die Ausgangssituation der Vitamin-D-Versorgung ist aufgrund von Unterschieden in der Methodik gegenüber den anderen Studien viel gemutmaßt worden, sie war aber wohl eher schlecht. Dass hier eine ausgeprägte Mangelsituation vorlag, zeigt sich auch schon daran, dass sich die PTH-Konzentration im Studienzeitraum nahezu halbierte. Auch die Knochendichte am proximalen Femur stieg in dieser Zeit in der mit Kalzium und Vitamin D supplementierten Gruppe um 2,7% an, während sie in der Kontrollgruppe um 4,6% abfiel. Am Ende der 18 Monate hatten die mit Kalzium und Vitamin D behandelten Frauen 43% weniger proximale Femurfrakturen erlitten als die Frauen der Kontrollgruppe. Auch für die Gesamtzahl aller nichtvertebralen Frakturen war die Inzidenz in der supplementierten Gruppe signifikant um 32% verringert. Diese Unterschiede ließen sich, wenn auch weniger ausgeprägt, bis an das Ende der auf 3 Jahre verlängerten Studie nachweisen. Nach 3 Jahren Supplementierung gab es in der Gruppe der supplementierten Frauen immer noch 29% weniger proximale Femurfrakturen und 24% weniger nichtvertebrale Frakturen (Chapuy et al. 1994). Eine unter ähnlichen Studienbedingungen durchgeführte zweite Studie an einem kleineren Kollektiv mit dem Ziel der unabhängigen Reproduktion dieser Daten verfehlte nur knapp das gesetzte Signifikanzniveau. Die relative Senkung

des Risikos für proximale Femurfrakturen lag aber in einer ähnlichen Größenordnung wie in der ersten Studie (Chapuy et al. 2002).

Die Parallelstudie zur Studie von Lips et al. (1996) für selbstständig lebende Ältere ist bei den Altenheimbewohnern die im Jahr 2002 veröffentlichte Studie von Meyer et al. (2002). Auch hier wurde randomisiert bei 1 144 Altenheimbewohnern in Norwegen mit einem mittleren Alter von 85 Jahren, davon 75 % Frauen, Vitamin D in einer Dosis von 400 IE täglich supplementiert, ohne eine gleichzeitige Supplementierung mit Kalzium. Auch hier war das Ergebnis negativ. Im Verlauf von 2 Jahren kam es zu 97 proximalen Femurfrakturen, die aber gleichverteilt in der mit Vitamin D behandelten und der Placebo-Gruppe auftraten. Die Überlegungen für das negative Studienergebnis im Vergleich zu dem französischen Kollektiv sind ähnlich wie für die Lips-Studie. Es ist möglich, dass die Versorgungssituation dieser Personen deutlich besser war als die in den französischen Altenheimen. In Stichprobe gemessene 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel wiesen nur bei einem Drittel der Teilnehmer Konzentrationen < 30 nmol/l auf. Nur 15 % der Teilnehmer hatten eine ausgeprägte Mangelsituation. Das Fehlen der gleichzeitigen Kalziumsupplementierung bei der mit 450 mg niedrigen Nahrungskalziumzufuhr könnte auch hier den Ausschlag gegeben haben, obgleich sich in einer nach der Höhe der Kalziumzufuhr stratifizierten Auswertung keine Unterschiede in der Frakturinzidenz zeigten.

In einer kleinen Studie bei japanischen Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung fanden Sato et al. (2005) bei Patienten mit einer Sonnenlicht-„Deprivation“ und Serum-25-Vitamin-D₃-Werten von im Mittel 24 nmol im Verlauf eine höhere Frakturrate als bei den Patienten mit einer Sonnenlichtexposition von im Mittel 10 Minuten pro Tag und Serum-Vitamin-D₃-Konzentrationen von 52 nmol.

Die gegenwärtige Hypothese, die sich aus der „Synthese“ der verfügbaren Daten ableiten lässt, ist also, dass eine kombinierte Supplementierung mit 1 200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D täglich bei institutionalisierten älteren Frauen die Inzidenz von proximalen Femurfrakturen und wahrscheinlich auch anderer peripherer Frakturen senken kann und dass dies wahrscheinlich an eine besonders ausgeprägte Kalzium- und Vitamin-D-Mangelsituation geknüpft ist.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994(6936); 308: 1081–2.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the dacylyos II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257–64.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezember PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400–6.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JJ. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 709–15.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis d by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8): 1327–33. Epub 2005 Apr 4.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Männer

Die meisten Teilnehmer an den Studien zur Kalzium- und/oder Vitamin-D-Supplementierung waren postmenopausale Frauen. Männer waren in diesen Studien, wenn überhaupt, meist nur in einer kleinen Minderheit vertreten. Ausnahmen sind die Studien von Lips et al. (1996) zur Vitamin-D-Substitution im höheren Lebensalter, Dawson-Hughes et al. (1997) zur kombinierten Substitution von Kalzium und Vitamin D im höheren Lebensalter und von Trivedi et al. (2003). Diese Studienergebnisse sind auch für Männer repräsentativ. Die wenigen Korrelationsstudien zu dieser Fragestellung sind auch bei den Männern inkonsistent.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10): 670–6.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezember PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400–6.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7387): 469.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Sonderfall: Nephrolithiasis in der Vorgeschichte

Für Patientinnen mit akut bestehenden Nierensteinen bzw. Anamnese für rezidivierende Nephrolithiasis sollte eine zusätzliche Supplementierung der Nahrung mit Kalzium und Vitamin D ohne zusätzliche Abklärung und Kontrollen vermieden werden (ggf. fachärztliche Konsultation Endokrinologie/Urologie). Diese Abklärung ist zu empfehlen, um auslösende Grundkrankheiten (z. B. Hyperparathyreoidismus, genetische Störungen des Nieren- und Phosphatstoffwechsels) auszuschließen. Ist dies erfolgt, ist gegen die o. g. Ernährungsempfehlung nichts einzuwenden – im Gegenteil scheint sich eine kalziumarme Ernährung eher nachteilig auf die Nephrolithiasis auszuwirken. So fand sich in der „Nurses Health Study“ bei Frauen ohne Nierensteine in der Anamnese bei einer diätetisch hohen Kalziumzufuhr mit den Mahlzeiten sogar eher eine Abnahme der Inzidenz von Nierensteinen (Curhan et al. 1997). Dies liegt vermutlich daran, dass das Nahrungskalzium das Oxalat bereits im Darm binden kann und seine Resorption hemmt

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126: 497–504.

► Evidenzgrad 1b Oxford

3.3.3 Nikotinkonsum

Nikotinkonsum ist bei Frauen und Männern ein unabhängiger mäßiger Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen und periphere Frakturen (Empfehlungsgrad A) und sollte vermieden werden.

Die Bestimmung eines graduellen Risikos in Abhängigkeit von der Zahl der Zigaretten ist derzeit noch zu ungenau. Es lässt sich aber generell feststellen, dass Raucher ein höheres Frakturrisiko haben als Nichtraucher.

Nikotinkonsum ist ein Risikofaktor für Frakturen (Law u. Hackshaw 1997). In zwei Metaanalysen mehrerer epidemiologischer Studien fanden Vestergaard und Mosekilde (2003) sowie Kanis et al. (2005) ein relatives Frakturrisiko von 1,25 für alle Frakturen, 1,4–1,8 für proximale Femurfrakturen und 1,8 für Wirbelkörperfrakturen. Dieses Risiko ließ sich gleichermaßen für Frauen und Männer zeigen. In der „Study of Osteoporotic Fractures“ war Rauchen versus Nichtrauchen ein von der Knochendichte und anderen Risiken unabhängiger Risikofaktor für inzidente Wirbelkörperfrakturen (OR 1,68; 95%-KI 1,04–2,71) (Nevitt et al. 2005).

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 155–62.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841–6.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131–40.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003; 254(6): 572–83.

► Evidenzgrad 1a Oxford

3.3.4 Andere Nahrungsbestandteile, Genussmittel, Vitamine

Zum Einfluss von Nahrungsbestandteilen und Supplementen auf eine Osteoporose und/oder Frakturen außerhalb von Kalzium, Vitamin D und dem Bezug zum Körpergewicht kann derzeit keine abschließende Empfehlung gegeben werden (Empfehlungsgrad D).

Der Nutzen über eine ausreichende Versorgung mit Kalzium, Vitamin D und die Vermeidung eines Untergewichts hinausgehender diätetischer Maßnahmen bzw. Nahrungssupplementierungen (Phytoöstrogene, Vitamin K, Protein, Kalium, alkalisierende Maßnahmen, Obst und Gemüse) ist bezüglich der fraktursenkenden Wirkung bzw. der Nutzen-Schaden-Abwägung unklar. Es können derzeit noch keine ausreichenden Empfehlungen gegeben werden.

Auch der Schaden einzelner Nahrungsbestandteile (Kaffee, Säuren) ist bisher nur ungenügend untersucht bzw. in der Relevanz unklar.

Eine mögliche fraktursenkende Wirkung von Folsäure und Vitamin B₁₂ zeichnet sich durch zwei Studien ab: In der Rotterdam-Studie war zirkulierendes Homocystein ein unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen bei Frauen und Männern älter als 55 Jahre (RR adjustiert 1,4; 95%-KI 1,2–1,6) pro 1 Standardabweichung der log-transformierten Homocysteinkonzentration. Die Beziehung fand sich unabhängig bei Männern und Frauen (van Meurs et al. 2004). In einer japanischen RCT ließ sich die Zahl proximaler Femurfrakturen bei hemiplegischen Schlaganfallpatienten durch eine Gabe von 5 mg Folsäure und 1 500 mg Mecobalamin (Vitamin B₁₂), die mit einer 38%igen Senkung des Homocysteinspiegels verbunden war, um 80 % senken (RR 0,2; 95%-KI 0,08–0,5) (Sato et al. 2005). Inwieweit sich diese Ergebnisse auf Europa übertragen und generalisieren lassen, ist aber noch unklar.

Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(9): 1082–8.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LC, Hofman A, Witteman JC, van Leeuwen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350(20): 2033–41.

► Evidenzgrad 2 SIGN

Alkohol

Alkoholkonsum in Mengen von mehr als 30 Gramm täglich ist bei Frauen und Männern mit einer geringen bis mäßigen Zunahme des Frakturrisikos verbunden (Empfehlungsgrad A).

Alkohol scheint in kleinen Mengen (< 30 g/d) keinen schädlichen Einfluss auf den Knochen zu haben (Bainbridge et al. 2004; Laitinen u. Välimäki 1991). Ein größerer Konsum scheint aber Nachteile zu haben. In einer Metaanalyse aus drei epidemiologischen Studien fanden Kanis et al. (2005) für mehr als zwei Drinks täglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Frakturrisiko (alle Frakturen: RR 1,23; 95%-KI 1,06–1,43; alle osteoporotische Frakturen: RR 1,38; 95%-KI 1,16–1,65; proximale Femurfrakturen: RR 1,68; 95%-KI 1,19–2,36). Das Risiko war bei den Männern tendenziell etwas höher als bei den Frauen und vom Alter und der Knochendichte unabhängig.

Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15(6): 439–46.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(7): 737–42. Epub 2004 Sep 29.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Laitinen K, Välimäki M. Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: S70–3.

► Review

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(1): 131–40.
► Evidenzgrad 1b Oxford

3.4 Überprüfung und Anpassung von Medikamenten mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und/oder die Sturzrate

Es gibt eine Reihe von Pharmaka, die über eine Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und/oder der Sturzrate Interaktionen mit osteoporotischen Frakturen aufweisen. Derzeit existieren keine Studien, die belegen, dass eine verstärkte Beachtung dieser Beziehung und eine entsprechende Anpassung der Dosis und der Medikation die Frakturrate tatsächlich senken kann. Die Notwendigkeit dieser Pharmaka und die Dosis sollten aber in Abwägung des individuellen Frakturrisikos regelmäßig kritisch überprüft werden. Einige der wichtigsten Pharmaka mit einem Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und/oder die Frakturrate sind im Folgenden aufgeführt.

3.4.1 Glucocorticoide

Zum Einfluss von oralen und inhalativen Glucocorticoiden auf eine Osteoporose und Frakturen wird auf die Leitlinie zur Glucocorticoid-induzierten Osteoporose verwiesen (www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien). Da orale Glucocorticoide ein erhebliches Risiko für Fragilitätsfrakturen bedingen, sollte bei jeder längerfristigen Anwendung oraler Glucocorticoide über mehrere Monate hinaus eine kritische Abwägung der Vor- und Nachteile erfolgen. Die Dosis der Glucocorticoide sollte so angepasst werden, dass das günstigste Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkung entsteht.

3.4.2 Antihypertensiva

Evidenzgrad C für den präferenziellen Einsatz von Thiaziden zur Therapie eines arteriellen Hypertonus bei gleichzeitigem Vorliegen einer Osteoporose.

Für Thiaziddiuretika gibt es aus epidemiologischen Studien Hinweise für eine verminderte Frakturrate. In einer randomisierten, kontrollierten 3-Jahres-Studie kam es sowohl unter 12,5 mg Hydrochlorothiazid als auch 25 mg Hydrochlorothiazid täglich zu einer Steigerung der Knochendichte am Schenkelhals um 0,8% bzw. 0,9%. Auch an der LWS kam es zu leichter Zunahme (LaCroix et al. 2000). Ob die Wirkung kumulativ ist, ist nicht bekannt.

In der Rotterdam-Studie war die Einnahme von Thiaziden für mehr als ein Jahr mit einem verminderten Risiko proximaler Femurfrakturen von 0,46 (95%-KI 0,21–0,96) verbunden. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung war nicht nachweisbar. Diese Risikoreduktion war 4 Monate nach dem letzten Gebrauch von Thiaziden nicht mehr nachweisbar (Schoofs et al. 2003). In der „Study of Osteoporotic Fractures“ ließ sich dage-

gen kein Einfluss einer Thiazideinnahme auf inzidente Wirbelkörperfrakturen bei Frauen im Alter von 65 oder mehr Jahren nachweisen (Nevitt et al. 2005). In einer Metaanalyse, die 18 Observationsstudien umfasst, fanden Jones et al. (1995) für eine aktuelle Anwendung von Thiaziden ein relatives Risiko proximaler Femurfrakturen von 0,82 (95%-KI 0,73–0,91).

Für α -Blocker gibt es epidemiologische Hinweise einer Erhöhung des Risikos proximaler Femurfrakturen (Souverein et al. 2003).

Für β -Blocker gibt es unterschiedliche Ergebnisse aus epidemiologischen Untersuchungen zum Frakturrisiko (protektiv für Frakturen gesamt: Schlienger et al. 2004; Pasco et al. 2004; negativ für Frakturen: Rejnmark et al. 2004).

Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995; 10(1): 106–11.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. *Ann Intern Med* 2000; 133: 516–26.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women ≥ 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131–40.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(1): 19–24.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Rejnmark L, Vestergaard P, Kassem M, Christoffersen BR, Kolthoff N, Brixen K, Mosekilde L. Fracture risk in perimenopausal women treated with Beta-blockers. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(5): 365–72. Epub 2004 Aug 12.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004; 292(11): 1326–32.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, Pols HA, Stricker BH. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139(6): 476–82.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Souverein PC, Van Staa TP, Egberts AC, De La Rosette JJ, Cooper C, Leufkens HG. Use of alpha-blockers and the risk of hip/femur fractures. *J Intern Med* 2003; 254(6): 548–54.

► Evidenzgrad 2+. SIGN

3.4.3 Benzodiazepine

Der Gebrauch von Benzodiazepinen ist bei Männern und Frauen mit einem erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen verbunden (Empfehlungsgrad B).

In der „Study of Osteoporotic Fractures“ war der Gebrauch von langwirkenden Benzodiazepinen bei Frauen im Alter von mehr als 65 Jahren mit einer erhöhten Rate proximaler Femurfrakturen verbunden (Cummings et al. 1995). Wagner et al. (2004) fanden bei einer Datenbank-Auswertung von medikamentösen Verschreibungen für die Einnahme von Benzodiazepinen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für proximale Fe-

murfrakturen bei Männern und Frauen. In dieser Analyse waren auch die kurzwirksamen Benzodiazepine in das erhöhte Risiko einbezogen (RR 1,27; 95%-KI 1,01–1,59). Das Risiko, eine proximale Femurfraktur zu erleiden, war in den ersten beiden Wochen nach Beginn der Verschreibung am höchsten. Ähnliche Beobachtungen finden sich auch bei über 80-jährigen Patienten in Altenheimen (Kallin et al. 2004). In einem systematischen Review fanden Cumming und Le Couteur (2003) in sechs von elf Studien ein um 50–100% erhöhtes Risiko proximaler Femurfrakturen bei einem Gebrauch von Benzodiazepinen. Die negativen Studien waren Fall-Kontroll-Studien. In dieser Analyse fand sich kein Unterschied im Risiko zwischen kurz- und langwirkenden Präparaten. Hohe und neu begonnene Dosierungen scheinen das höchste Risiko zu bergen. Vor allem höhere Dosen von Oxazepam, Flurazepam und Chlordiazepoxid scheinen mit einem hohen Verletzungsrisiko einherzugehen (Tamblyn et al. 2005).

Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003; 17(11): 825–37.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767–73.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Kallin K, Jensen J, Olsson LL, Nyberg L, Gustafson Y. Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract* 2004; 53(1): 41–52.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Tamblyn R, Abrahamowicz M, du Berger R, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(2): 233–41.

► Evidenzgrad 2– SIGN

Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, Ross-Degnan D. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med* 2004; 164(14): 1567–72.

► Evidenzgrad 2– SIGN

3.4.4 Antidepressiva

Der Gebrauch von Antidepressiva ist bei Frauen und Männern mit einer erhöhten Rate proximaler Femurfrakturen verbunden (Empfehlungsgrad C).

In der NHANES-I-Untersuchung wiesen Frauen und Männer mit einer Depression unabhängig von anderen Faktoren ein erhöhtes Risiko proximaler Femurfrakturen auf (RR 1,9; 95%-KI 1,13–3,21) (Mussolino 2005). In einer Kohortenstudie alter Männer und Frauen in Pflegeheimen waren umgekehrt Antidepressiva einer der wesentlichen Risikofaktoren für Stürze (Kallin et al. 2004). Auch in der Auswertung der Verschreibungsdaten in einer Datenbank zeigte sich eine moderate Erhöhung der Rate proximaler Femurfrakturen (RR 1,5) unter einer Antidepressiva-Einnahme nach Adjustierung für mögliche Confounder (Schneeweiss u. Wang 2004). In der „United Kingdom General Practice Research“ Datenbank (Hubbard et al. 2003) und in Fall-Kontroll-Studien (Liu et al. 1998) war ebenfalls eine Assoziation der Verschreibung von Antidepressiva und proximalen Femurfrakturen nachweisbar.

- Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 2003; 158(1): 77–84.
 ► Evidenzgrad 2– SIGN
- Kallin K, Jensen J, Olsson LL, Nyberg L, Gustafson Y. Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract* 2004; 53(1): 41–52.
 ► Evidenzgrad 2– SIGN
- Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351(9112): 1303–7.
 ► Evidenzgrad 2– SIGN
- Mussolino ME. Depression and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Public Health Rep* 2005; 120(1): 71–5.
 ► Evidenzgrad 2– SIGN
- Schneeweiss S, Wang PS. Association between SSRI use and hip fractures and the effect of residual confounding bias in claims database studies. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(6): 632–8.
 ► Evidenzgrad 2– SIGN

3.4.5 Antikoagulanzen

Unfraktioniertes Heparin ist mit einer erhöhten Osteoporose- und Frakturrate verbunden (Empfehlungsgrad C).

Für niedermolekulare Heparinoide kann derzeit keine abschließende Empfehlung gegeben werden.

Die Langzeiteinnahme von Phenprocoumon bzw. Warfarin stellt kein gesichertes Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose bzw. osteoporotischer Frakturen dar (Empfehlungsgrad D).

Für die Anwendung von 15 000 oder mehr Einheiten unfraktionierten Heparins täglich für mehr als 3 Monate sind schädliche Folgen für den Knochen beschrieben (Bardin u. Lequesnem 1989). Die Knochendichte am Femur nimmt bei einem Drittel der Patienten um mehr als 10% ab. Die klinische Relevanz ist durch eine erhöhte Wirbelkörper- und Rippenfrakturrate belegt. Die Osteoporose scheint teilweise reversibel zu sein. Ob die niedermolekularen Heparinoide hier weniger schädlich wirken, ist nicht hinreichend geklärt. Frakturdaten liegen nicht vor. In Tierversuchen können niedermolekulare Heparinoide einen ähnlich schädlichen Einfluss auf die mechanische Belastbarkeit des Knochens wie unfraktioniertes Heparin haben (Folwarczna et al. 2004). In einzelnen Fall-Kontroll-Studien, z. B. bezüglich der Gabe von Heparinoiden in der Schwangerschaft (Carlin et al. 2004), fand sich kein signifikanter Unterschied gegenüber einer Nichtgabe von Heparinoiden. Hier sind weitere Studien abzuwarten. Zur Langzeiteinnahme von Phenprocoumon bzw. Warfarin auf die Knochendichte und osteoporotische Frakturen liegen kontroverse Daten vor (Booth u. Mayer 2000). In der „Study of Osteoporotic Fractures“ (Jamal et al. 1998) und einer kürzlich erschienenen Fall-Kontroll-Studie (Pilon et al. 2004) ließ sich kein erhöhtes Frakturrisiko bei älteren Männern und/oder Frauen nachweisen.

Bardin T, Lequesnem M. The osteoporosis of heparinotherapy and systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 119–23.

► Nichtsystematischer Review

Booth SL, Mayer J. Warfarin use and fracture risk. *Nutr Rev* 2000; 58(1): 20–2.

- Nichtsystematischer Review

Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004; 19(5): 1211–4.

- Evidenzgrad 2–SIGN für Knochendichte

Folwarczna J, Janiec W, Sliwinski L. Effects of heparin and low-molecular-weight heparins on bone mechanical properties in rats. *Thromb Haemost* 2004; 92(5): 940–6.

- Evidenzgrad 5 Oxford

Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128(10): 829–32.

- Evidenzgrad 2b Oxford

Pilon D, Castilloux AM, Dorais M, LeLorier J. Oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures among elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(5): 289–94.

- Evidenzgrad 4 Oxford

3.4.6 Antiepileptika

Die Einnahme von Antiepileptika ist bei Frauen und Männern mit einer erhöhten Frakturrate assoziiert (Empfehlungsgrad C).

Daten der „General Practice Research Database“ zeigen eine doppelt so hohe Frakturrate bei Patienten mit einer Epilepsie im Vergleich zu Personen ohne Epilepsie (Souverein et al. 2005). Das Risiko für den proximalen Femur ist am höchsten. Dies könnte auf die Epilepsie, aber auch auf Antiepileptika zurückzuführen sein. Vestergaard et al. (2000) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie nach Adjustierung für die Epilepsie selbst und Komorbiditäten ein gering erhöhtes Risiko in Bezug auf alle Frakturen für Carbamazepin (OR 1,18; 95%-KI 1,10–1,26), Oxcarbazepin (OR 1,14; 95%-KI 1,03–1,26), Clonazepam (OR 1,27; 95%-KI 1,15–1,41), Phenobarbital (OR 1,79; 95%-KI 1,64–1,95) und Valproat (OR 1,15; 95%-KI 1,05–1,26), wobei die Daten zu den neueren Antiepileptika spärlich sind. Der Pathomechanismus ist nicht eindeutig geklärt (Pack et al. 2004). Ein Teil der vermehrten Frakturen könnte sich über eine erhöhte Sturzrate erklären lassen (Ensrud et al. 2002). Antiepileptika können aber auch zu einer Verminderung der Knochendichte beitragen (Andress et al. 2002).

Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol*. 2002; 59(5): 781–6.

- Evidenzgrad 3 SIGN

Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, Bowman PJ, Whooley MA, Bauer DC, Schwartz AV, Hanlon JT, Nevitt MC; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(10): 1629–37.

- Evidenzgrad 2+ SIGN

Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (Suppl 2): S42–8.

- Nichtsystematischer Review

Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* 2005; 46(2): 304–10.

- Evidenzgrad 2–SIGN

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45(11): 1330–7.

► Evidenzgrad 2– SIGN

3.4.7 L-Thyroxin

TSH-Werte $< 0,3$ mU/l gehen mit einer erhöhten Frakturrate einher und sollten bis auf begründete Ausnahmen im Rahmen der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome vermieden werden (Empfehlungsgrad B für Frauen, Empfehlungsgrad D für Männer).

Erniedrigte Serum-TSH-Konzentrationen sind mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. In der „Study of Osteoporotic Fractures“ hatten Frauen älter als 65 Jahre mit einer TSH-Konzentration $< 0,1$ mU/l ein 3-fach höheres Risiko für proximale Femurfrakturen (OR 3,6; 95%-KI 1,0–12,9) und ein vierfach erhöhtes Risiko für Wirbelskörperfrakturen (OR 4,5, 95%-KI 1,3–15,6) im Vergleich zu Frauen mit einer normalen TSH-Konzentration (Bauer et al. 2001). Bei der Mehrzahl der Frauen war die niedrige TSH-Konzentration durch eine Therapie mit L-Thyroxin bedingt. In einer Nachanalyse des „Fracture Intervention Trials“ wiesen Frauen mit einer TSH-Konzentration $< 0,5$ mU/l ein höheres vertebrales Frakturrisiko auf als Frauen mit einer höheren TSH-Konzentration (Jamal et al. 2005). Ob sich die Daten auf jüngere Frauen und Männer übertragen lassen, ist unklar.

In Anbetracht dieser Daten sollte bis auf die begründete Ausnahme der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko ein niedriger TSH-Wert unter einer Therapie mit L-Thyroxin vermieden werden. Um eine Über-substitution zu vermeiden, empfiehlt sich bei einer L-Thyroxin-Therapie mindestens einmal jährlich die Kontrolle der TSH-Konzentration. Bezüglich der Vorgehensweise bei einer endogenen TSH-Erniedrigung, z. B. im Rahmen einer Schilddrüsenautonomie, lassen sich keine abschließenden Empfehlungen geben. Studien, die eine Reduktion des Frakturrisikos nach einer Beseitigung einer niedrigen TSH-Konzentration gezeigt haben, fehlen, sodass das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer generellen Therapie endogener latenter Hyperthyreosen unklar ist.

Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann intern Med* 2001; 134: 561–8.

► Evidenzgrad 2++ SIGN

Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 534–40. Epub 2004 Aug 31.

► Evidenzgrad 2++ SIGN

3.5 Hormontherapie (HT)

Empfehlungsgrad A für die fraktursenkende Wirkung einer Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen sowie einer Östrogenmonotherapie.

Aufgrund des individuell unterschiedlichen, gesamt gesehenen jedoch ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses sowie der geänderten Zulassungsbedingungen in Deutschland kann eine Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko nur ausnahmsweise zur Frakturprävention empfohlen werden. Im Gegensatz hierzu ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Östrogen-Monotherapie ausgeglichen (Empfehlungsgrad B).

Beide Therapieprinzipien sind nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einsetzbar. Bei Vorhandensein eines Uterus ist eine Zusatzbehandlung mit einem Gestagen obligatorisch. Anzumerken ist, dass die Zulassungsbedingungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für Österreich und die Schweiz keine Geltung haben.

3.5.1 Überblick

Empfehlungen des DVO

Kombinationspräparate mit Östrogenen und Gestagenen können trotz ihrer nachgewiesenen fraktursenkenden Wirksamkeit aufgrund des individuell unterschiedlichen Nutzen-Risiko-Verhältnisses sowie der geänderten Zulassungsbedingungen nur ausnahmsweise (s. BfArM) zur Frakturprophylaxe empfohlen werden.

Bei der Kombinationstherapie war bei asymptomatischen Frauen global das Behandlungsrisiko größer als der Therapienutzen, bei der Kombinationstherapie Monopräparate mit Östrogenen im Alter von 50–79 Jahren war das Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgeglichen. Beide Therapieprinzipien sind nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einsetzbar (s. BfArM). In der Primärprävention sind sie nicht indiziert.

Zulassungssituation

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat am 6.5.2004 die Zulassung für Östrogen- und Östrogen-/Gestagen-haltige Arzneimittel, die für die Therapie oder Prophylaxe der Osteoporose zugelassen sind, in Deutschland mit Wirkung zum 1.7.2004 wie folgt geändert.

■ **Anwendungsgebiet:** „Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen“.

■ **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:** Sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden. Anzumerken ist, dass die BfArM-Zulassungsbedingungen für Österreich und die Schweiz keine Geltung haben.

Ergebnisse der WHI-Studie

In der WHI-Studie („Women’s Health Initiative“ Studie) wurde der Studienarm, in dem 8 506 asymptomatischen Frauen im Alter von 50–79 Jahren eine orale kombinierte **Östrogen-Gestagen-Therapie** (täglich 0,625 mg konjugierte equine Östrogene + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat) erhielten, nach 5,2 Jahren vorzeitig abgebrochen. Der Abbruch erfolgte aufgrund der Einschätzung des Sponsors (NIH) und der Studiengruppe (Steering Committee). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n = 8 102) erlitten behandelte Frauen häufiger (nicht signifikant) kardiovaskuläre Ereignisse, signifikant häufiger Thrombosen, Schlaganfälle und Brustkrebs. Gleichzeitig zeigten sich auch signifikant seltener Frakturen und kolorektale Karzinome. Eine integrierte Hochrechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit (Global-Index) ergab ein Überwiegen der Risiken im Vergleich zum Nutzen. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht zwischen den Verum- und Placebo-Gruppen.

In der WHI-Studie wurde der Studienarm, in dem 5 310 asymptomatische hysterektomierte Frauen im Alter von 50–79 Jahren eine orale **Östrogen-Therapie** (täglich 0,625 mg konjugierte equine Östrogene) erhielten, nach 6,8 Jahren vorzeitig abgebrochen. Nach der Einschätzung des Sponsors (NIH), nicht der Studiengruppe (Steering Committee), war man bei einer Zwischenanalyse nach 6,8 Jahren der Meinung, dass durch das Fortsetzen der Studie kein weiterer Erkenntnisgewinn zu erwarten sei. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n = 5 429) zeigte sich bei den behandelten Frauen kein signifikanter Unterschied für kardiovaskuläre Erkrankungen, jedoch waren Thromboembolien und Schlaganfall häufiger (signifikant). Im Gegensatz zum Kombinationsarm zeigte sich im Mono-Arm die Inzidenz für Brustkrebs um 23% erniedrigt (nicht signifikant). Zusätzlich zeigten sich auch signifikant seltener Frakturen. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht zwischen den Verum- und Placebo-Gruppen.

3.5.2 Evidenzlage zu Frakturen

In RCTs konnte gezeigt werden, dass die HT in der Lage ist, den Knochenmasseverlust postmenopausaler Frauen zu reduzieren. Bereits niedrige Dosen (0,3 mg konjugierte Östrogene; 0,5 mg oral oder 14 µg transdermal appliziertes 17-β-Estradiol) sind wirksam. In einer großen Anzahl von epidemiologischen Studien (WHI) sowie in Metaanalysen konnte eine Reduktion der Frakturinzidenz durch eine HT gezeigt werden.

Die WHI-Studie ist die erste RCT, die gezeigt hat, dass eine HT in der Primärprävention zur Reduktion von Frakturen führt. Für Schenkelhalsfrakturen zeigt sich im Kombinationsarm (**Östrogen-Gestagen-Arm**): Hazard Ratio (HR) 0,66; 95%-KI 0,45–0,98; entsprechend 10 (Hormon-Gruppe) versus 15 Frakturen (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Die Reduktion für Wirbelkörperfrakturen lag in der gleichen Größenordnung: HR 0,66; 95%-KI 0,44–0,98; entsprechend 9 versus 15 Frak-

turen in der Hormon- bzw. Placebo-Gruppe/10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Die Gesamtfrakturnrate war ebenfalls signifikant reduziert: HR 0,76; 95%-KI 0,69–0,95; entsprechend 10 (Hormon-Gruppe) versus 15 Frakturen (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr.

Der **Östrogen-Arm** der WHI-Studie bestätigte die frakturvermindernde Wirkung einer HT im Rahmen der Primärprävention. Hierbei zeigte sich eine Reduktion von proximalen Femurfrakturen: HR 0,61; 95%-KI 0,41–0,91; entsprechend 11 (Hormon-Gruppe) versus 17 Frakturen (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Die Reduktion für Wirbelkörperfrakturen lag im Vergleich zum Kombinationsarm auch im Östrogen-Mono-Arm in der gleichen Größenordnung: HR 0,62; 95%-KI 0,42–0,93; entsprechend 11 versus 17 Frakturen in der Hormon- bzw. Placebo-Gruppe/10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Die Gesamtfrakturnrate war ebenfalls signifikant reduziert: HR 0,70; 95%-KI 0,63–0,79; entsprechend 10 (Hormon-Gruppe) versus 15 Frakturen (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr.

Die signifikante Frakturverminderung durch eine HRT war bereits nach dem ersten Jahr der Einnahme und in derselben Größenordnung auch über den gesamten Beobachtungszeitraum nachweisbar. Die relative Fraktursenkung durch eine Hormontherapie war in jeder Alters- und Menopausenklasse ähnlich, d. h., sie war auch bei den frühpostmenopausalen und jüngeren Frauen nachweisbar. Frakturen wurden bei Frauen mit einer niedrigen Knochendichte (T-Wert DXA $< -2,5$) präferentiell verhindert (Hazard Ratio 0,53 [0,25–1,10]) bei niedrigem T-Score gegenüber 0,87 (0,57–1,34) ohne niedrigen T-Wert, aber nur bei einem Teil der Frauen wurden DXA-Messungen durchgeführt, sodass dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl tendenziell bleibt. Der in der Studie eingesetzte klinische Fraktur-„Risk-Score“ hatte eine Hazard Ratio für die Frakturerkennung von etwa 2. Die Wirkung der Hormontherapie war hiervon unabhängig, d. h., die klinische Erfassung von Hochrisikopersonen für Frakturen war auch hier mäßig. Das 10-Jahres-Risiko für alle Frakturen bei den 50- bis 60-Jährigen betrug in der Placebo-Gruppe 14% und in der HT-Gruppe 12%, d. h., eine Hormontherapie verhinderte etwa 2 Frakturen pro 100 Frauen pro 10 Jahre in dieser Altersklasse (bei Einbeziehung des klinischen Risikoscores wären es entsprechend etwa 4 Frakturen und bei Einbeziehung von DXA vermutlich mehr als 10). Das 10-Jahres-Risiko für alle Frakturen bei den 60- bis 70-Jährigen lag in der Placebo-Gruppe bei 21% und in der HT-Gruppe bei 15%, d. h., eine Hormontherapie verhinderte etwa 6 Frakturen pro 100 Frauen pro 10 Jahre in dieser Altersklasse. Das 10-Jahres-Risiko für alle Frakturen bei den 70- bis 80-Jährigen betrug in der Placebo-Gruppe 26% und in der HT-Gruppe 21%, d. h., eine Hormontherapie verhinderte etwa 5 Frakturen pro 100 Frauen pro 10 Jahre in dieser Altersklasse. Das 10-Jahres-Risiko für alle Frakturen bei den Frauen < 10 Jahre postmenopausal ergab 14% in der Placebo-Gruppe und 12% in der HT-Gruppe, d. h., eine Hormontherapie verhinderte etwa 2 Frakturen pro 100 Frauen pro 10 Jahre in der frühen Postmenopause.

Nach Absetzen einer Hormontherapie kam es in der Mehrzahl der Studien unmittelbar wieder zu einem Abfall der Knochendichte, während in einigen Studien die durch die Therapie bedingte Zunahme der Knochendichte über Jahre weiter dokumentiert werden konnte. Bezüglich des Frakturrisikos nach Absetzen einer HT liegen zurzeit keine verlässlichen Daten vor. Eine Zwischenauswertung im Rahmen der Nachbeobachtung des Kombinationsarms der WHI-Studie zeigt 18 Monate nach Absetzen der HT keine Zunahme der Fraktur-Inzidenz im Östrogen-Gestagen-Arm im Vergleich zu

Placebo. Hierzu müssen jedoch die Ergebnisse über einen deutlich längeren Beobachtungszeitraum vorliegen, um eine klare Aussagen machen zu können.

- Bagger Yu Z, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Kanis J, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728–35.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443–51.
- Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA; the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub2.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E; for the PEPI Safety Follow-up Study (PS-FS) Investigators. Bone loss response to discontinuation of long-term hormone replacement. *Arch Int Med* 2002; 162: 665–72.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, De-trano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
- PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 1996; 276: 1389–96.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
- Torgerson DJ, S Bell-Syer. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891–7.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529–39.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 440–6.

3.5.3 Extraskellettale Wirkungen

Thromboembolische Erkrankungen

Die Anwendung einer Hormontherapie (HT) führt zu einem gesteigerten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Das Risiko ist im ersten Jahr der Anwendung am höchsten. Diese Aussage stützt sich sowohl auf Metaanalysen überwiegend von Beobachtungsstudien als auch auf die Daten der WHI-Studie und der HERS-Studie. Das relative Risiko (RR) steigt um den Faktor 2 bis 3. In der WHI-Studie (**Östrogen-Gestagen-Arm**) war die Hazard Ratio (HR) 2,11 (95%-KI 1,58–2,82); entsprechend 34 (Hormon-Gruppe) versus 16 Ereignissen (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Im **Östrogen-Arm** der WHI-Studie war die HR 1,33 (95%-KI 0,99–1,79); entsprechend 28 (Hormon-Gruppe) versus 21 Ereignissen (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.

Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, Langer RD, Resnick HE, Phillips LS, Allison M, Bonds DE, Masaki K, Caralis P, Kotchen JM; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2004; 109: 620–6.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E; for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.

Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273–84.

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, De-trano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2003; 349: 523–34.

Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.

The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001–8.

The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–9.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect

of estrogen and progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289: 2673–84.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288: 321–33.

Zerebrale Insulte

Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigte einen signifikanten Anstieg von zerebralen Insulten bei Anwenderinnen einer HT. Dies war unabhängig davon, ob die HT gegenwärtig oder zu einem früheren Zeitpunkt eingenommen wurde.

In der WHI-Studie (**Östrogen-Gestagen-Arm**) fand sich ein erhöhtes Risiko für zerebrale Insulte bei HT-Anwenderinnen: HR 1,41; 95%-KI 1,07–1,85; entsprechend 29 (Hormon-Gruppe) versus 21 Ereignissen (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr, die meisten Insulte waren ischämischen Ursprungs. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Erhöhung der Insulte mit tödlichem Ausgang.

Auch in dem **Östrogen-Arm** der WHI-Studie fand sich ein dem Östrogen-Gestagen-Arm entsprechend erhöhtes Risiko: HR 1,39; 95%-KI 1,10–1,77; entsprechend 44 (Hormon-Gruppe) versus 32 Ereignissen (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Zahlreiche umfangreiche und langjährige Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass HT-Anwenderinnen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention eine geringere Rate koronarer Ereignisse haben. Diese Studien zeigten aber auch, dass Frauen, die Hormone anwendeten, sich von denen ohne HT hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, medizinischer, demografischer und sozioökonomischer Variablen unterschieden. Im Gegensatz zu früheren Metaanalysen ohne Adjustierung konnte bei Berücksichtigung der oben aufgeführten Faktoren weder in einer Metaanalyse 2002 noch in einer weiteren Metaanalyse (Cochrane Report) aus dem Jahr 2005 ein protektiver Effekt einer HT nachgewiesen werden. Als RCTs konnten weder die WHI-Studie noch die HERS-Studie einen protektiven Effekt auf die koronare Herzkrankheit nachweisen.

Im **Östrogen-Gestagen-Arm** der WHI-Studie fand sich in Bezug auf koronare Herzerkrankung ein nichtsignifikanter Trend zur Risikoerhöhung: HR 1,24; 95%-KI 1,00–1,54; entsprechend 39 (Hormon-Gruppe) versus 33 Ereignisse (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr.

Im **Östrogen-Arm** der WHI-Studie wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,8 Jahren keine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos gefunden: HR 0,91; 95%-KI 0,75–1,12; entsprechend 49 (Hormon-Gruppe) versus 54 Ereignisse (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Die durch koronare Herzerkrankungen bedingte Mortalität war bei den HT-Anwenderinnen nicht erhöht.

Alzheimer-Erkrankung

In der „Women's Health Initiative Memory Study“ zeigte sich ein Anstieg der Diagnose „mögliche Demenz“ (HR 2,05; 95%-KI 1,21–3,48) in der Östrogen-Gestagen-Gruppe. Der Anstieg in der Östrogengruppe war nicht signifikant (HR 1,49; 95%-KI 0,88–2,66). Es konnten keine positiven Effekte auf kognitive Partialfunktionen gezeigt werden.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie ergab sich kein Einfluss der HT auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit.

-
- Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38331.665347.8F (epub Dec. 2004).
- Cushman M, Kuller LH, Prebtice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–80.
- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959–68.
- Gabriel-Sánchez R, Carmona L, Roque M, Sánchez-Gómez LM, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub2.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003122. DOI: 10.1002/14651858.CD003122.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003799. DOI: 10.1002/14651858.CD003799.
- Hsia J, Cricqui MH, Rodabough RJ, Langer RD, Resnick HE, Phillips LS, Allison M, Bonds DE, Masaki K, Caralis P, Kotchen JM; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2004; 109: 620–6.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E; for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.
- Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273–84.

- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, De-trano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
- Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308: 1583–7.
- Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 680–90.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 872–81.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663–72.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–62.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–58.
- The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001–8.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–9.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen and progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673–84.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.

Karzinomrisiken

Mammakarzinom

Verschiedene Metaanalysen von Beobachtungsstudien ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Eine Re-Analyse der bis 1997 verfügbaren Studien zeigte, dass die jährliche Erhöhung des RR für die Diagnose eines Mammakarzinoms bei Frauen, die eine HT durchführten oder 1–4 Jahre zuvor beendet hatten, 1,023 betrug (95%-KI 1,011–1,036). Das RR war bei den Frauen, die gegenwärtig für mindestens 5 Jahre, im Mittel 11 Jahre, eine Hormontherapie angewendet hatten, 1,35 (95%-KI 1,21–1,49). Die Re-

Analyse bezog ganz überwiegend Studien mit konjugierten equinen Östrogenen als Monotherapie (ohne Gestagen) in hoher Dosierung und im Mittel 2-jähriger Anwendungsdauer ein. Seit 1997 publizierte Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Gestagenen im Rahmen einer HT die Diagnosewahrscheinlichkeit eines Mammakarzinoms stärker erhöht als die alleinige Östrogentherapie.

Im **Östrogen-Gestagen-Arm** der WHI-Studie fand sich eine HR von 1,26 nach im Mittel 5,2-jähriger Einnahmezeit der HT (95%-KI 1,00–1,59; 38 [Hormon-Gruppe] versus 30 Ereignisse [Placebo-Gruppe]/10 000 Frauen/Anwendungsjahr). Im Gegensatz zu Frauen ohne vorherige HT zeigte sich die Zunahme der Brustkrebsinzidenz nur bei Frauen mit vorheriger HT.

Im **Östrogen-Arm** der WHI-Studie wurde im Vergleich zu Placebo eine um 23% nichtsignifikante erniedrigte Mammakarzinominzidenz ermittelt (mediane Beobachtungszeit von 6,8 Jahren; HR 0,77; 95%-KI 0,59–1,01; 26 [Hormon-Gruppe] versus 33 Ereignisse [Placebo-Gruppe]/10 000 Frauen/Anwendungsjahr).

Im **Östrogen-Gestagen-Arm** der WHI-Studie wurden im Vergleich zur Placebo-Gruppe fortgeschrittenere Tumorstadien gefunden. Angaben aus dem Östrogen-Arm liegen diesbezüglich noch nicht vor. In den meisten Beobachtungsstudien war dies nicht der Fall und die brustkrebsbedingte Mortalität war unbeeinflusst oder erniedrigt. In der „Million Women Study“ (prospektive Kohortenstudie) war die Brustkrebsinzidenz bei Anwendung von Östrogen-Gestagen-Kombinationen mit einem relativen Risiko (RR) von 2,0 (95%-KI 1,88–2,12), entsprechend 6 Fälle je 1 000 Frauen in 5 Jahren sowie für Tibolon mit einem RR von 1,45 (95%-KI 1,25–1,68) erhöht. Bei Östrogen-Monotherapie zeigte sich im Gegensatz zur WHI-Studie eine Erhöhung mit einem RR von 1,30 (95%-KI 1,21–1,40), entsprechend 1,5 Fälle je 1 000 Frauen in 5 Jahren. Die Risikoerhöhung war weitgehend unabhängig von den angewendeten Östrogenen, der Applikationsform oder dem Anwendungsschema. Der Typ des Gestagens (Medroxyprogesteronacetat, Norethisteron, Levonorgestrel) beeinflusste das Risiko nicht unterschiedlich.

Endometriumkarzinom

Die kombiniert kontinuierliche Gabe von Östrogenen und Gestagenen führt weder zu einem erhöhten noch zu einem geringeren Risiko für das Endometriumkarzinom. Sowohl im **Östrogen-Gestagen-Arm** der WHI-Studie als auch in der HERS-Studie, in der die gleiche kombiniert kontinuierliche HT angewendet wurde, blieb das Endometriumkarzinomrisiko unbeeinflusst – WHI: HR 0,83; 95%-KI 0,47–1,47; 5 (Hormon-Gruppe) bzw. 6 Ereignisse (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen.

Die alleinige **Östrogengabe** führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome. Das Risiko ist abhängig von der Dauer der Therapie. Nach Langzeiteinnahme (> 10 Jahre) steigt das Risiko auf das 8- bis 10-fache. Bei einer sequenziellen Östrogen-Gestagen-Gabe sollte daher mindestens für 10 Tage pro Behandlungsmonat, besser 12–14 Tage, ein Gestagen angewendet werden.

Kolorektale Karzinome

Anwenderinnen einer HT hatten in einer großen Anzahl von Beobachtungsstudien ein reduziertes Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Im **Östrogen-Gestagen-Arm** der WHI-Studie war die HR für kolorektale Karzinome 0,63; 95%-KI 0,43–0,92;

10 (Hormon-Gruppe) versus 16 Ereignisse (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr. Die Karzinome in der HT-Gruppe waren dabei signifikant häufiger in einem fortgeschrittenen Stadium als in der Kontrollgruppe, sodass möglicherweise nur eine verspätete Diagnosestellung die beobachteten Unterschiede bewirkt hat. Im **Östrogen-Arm** fand sich bei den Hormonanwenderinnen im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein Effekt auf die Inzidenz kolorektaler Karzinome: HR 1,08; 95%-KI 0,75–1,55; 17 (Hormon-Gruppe) versus 16 Ereignisse (Placebo-Gruppe)/10 000 Frauen/Anwendungsjahr.

Ovarialkarzinom

Daten aus Beobachtungsstudien erbrachten unterschiedliche Resultate zur Wirkung der HT auf das Ovarialkarzinomrisiko. Jüngere Kohortenstudien zeigten ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bei mehr als 10-jähriger Anwendung einer Östrogen-therapie. In der WHI-Studie (Östrogen-Gestagen-Arm) wurde kein signifikanter Effekt auf das Ovarialkarzinomrisiko gefunden (HR 1,58; 95%-KI 0,77–3,24; 4,2 Ereignisse HT-Gruppe bzw. 2,7 Ereignisse Placebo-Gruppe/10 000 Frauen/Jahr).

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 291: 1739–48.

Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.

Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942–4.

Beral V, Reeves G, Banks E. Current evidence about the effect of hormone replacement therapy on the incidence of major conditions in postmenopausal women. *BJOG* 2005; 112: 692–5.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *New Engl J Med* 2004; 350: 991–1004.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies with 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.

Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, Høgdall C, Christensen L, Høgdall E, Bock JE, Blaakaer J. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2253–9.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.

Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 561–73.

Krieger N, Löwy I, Aronowitz R, Bigby J, Dickersin K, Garner E, Gaudilliere JP, Hineostroza C, Hubbard R, Johnson PA, Missmer SA, Norsigian J, Pearson C, Rosenberg CE, Rosenberg L, Rosenkrantz BG, Seaman B, Sonnenschein C, Soto AM, Thornton J, Weisz G. Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 740–8.

- Lacey JV, Mink PJ, Lubin JI, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334–41.
- Lagro-Janssen T, Rosser WW, van Weel C. Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces. *Lancet* 2003; 362: 414–5.
- Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub2.
- Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy on the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.
- Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880–8.
- Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460–5.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progesterone in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.

Vasomotorische Symptome

Randomisierte kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass Östrogene vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche signifikant reduzieren. Dieser Effekt wird durch orale Östrogengaben (konjugierte Östrogene, Estradiol-valerat, mikronisiertes Estradiol) sowie durch transdermal, intranasal oder intravaginal appliziertes Estradiol erreicht (Barnabei et al. 2005; MacLennan et al. 2004; Management of Menopause-Related Symptoms 2005; Nelson 2004).

- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Willaims RS, McGovern PG, Young RL, Wells EC, O'Sullivan MJ, Chen B, Schenken R, Johnson SR; for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1063–73.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD002978. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2. MD.
- Management of Menopause-Related Symptoms. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 120. AHRQ Publication No. 05-E016-1, March 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/menosum.htm>.
- Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *JAMA* 2004; 291: 1610–20.

Urogenitalatrophie, Inkontinenz

Die orale, transdermale sowie lokale Applikation von Östrogenen führt zu einer Minderung der Urogenitalatrophie und ihrer Symptome wie beispielsweise Dyspareunie, Trockenheit der Scheide und Juckreiz. Die vaginale Applikation scheint besser wirksam zu sein als die orale oder parenterale.

In einer Auswertung der Daten des Östrogen-Gestagen-Arms sowie des Östrogen-Arms der WHI-Studie zeigte sich bei Frauen ohne vorbestehende Inkontinenz 1 Jahr

nach Studienbeginn eine Erhöhung der Inzidenz einer Urge-Inkontinenz mit einem relativen Risiko (RR) von 1,15 (95%-KI 0,99–1,34; Östrogen-Gestagen-Arm) und 1,32 (95%-KI 1,10–1,58; Östrogen-Arm), einer Stressharninkontinenz mit einem RR von 1,87 (95%-KI 1,61–2,18; Östrogen-Gestagen-Arm) und 2,15 (95%-KI 1,77–2,62; Östrogen-Arm) sowie einer gemischten Inkontinenz mit einem RR von 1,49 (95%-KI 1,10–2,01; Östrogen-Gestagen-Arm). Bei Frauen mit einer vorbestehenden Inkontinenz zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Zunahme der Inzidenz mit einem RR von 1,38 (95%-KI 1,28–1,49; Östrogen-Gestagen-Arm) sowie 1,47 (95%-KI 1,35–1,61; Östrogen-Arm).

-
- Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1045–52.
- Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722–7.
- Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 15–20.
- Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; The HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116–20.
- Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 254–60.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, McNeely SG. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935–48.
- Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Estrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD001405. DOI: 10.1002/14651858.CD001405 MD.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500.

3.5.4 Kontraindikationen

Zu den absoluten Kontraindikationen einer postmenopausalen Hormontherapie zählen:

- vorbestehende koronare Herzkrankheit
- vorangegangene thromboembolische Ereignisse
- vorangegangener Schlaganfall
- Thrombophilie
- schwere Einschränkung der Leberfunktion

Absolut kontraindiziert ist zudem die alleinige Östrogen-Substitutionstherapie (ohne Gestagen-Zusatz) bei Frauen mit intaktem Uterus aufgrund des hohen Risikos eines Endometriumkarzinoms.

Eine eigene oder familiäre Anamnese für Mammakarzinom wird nicht grundsätzlich als absolute Kontraindikation betrachtet.

3.6 Spezifische Osteoporosemedikamente zur allgemeinen Frakturprophylaxe?

Eine generelle Prophylaxe der Osteoporose und osteoporoseassoziiierter Frakturen mit spezifischen Medikamenten kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (Empfehlungsgrad D).

Bis zur Veröffentlichung der WHI-Studie und der anschließenden Diskussion um das Nutzen-Risiko-Verhältnis war die Hormontherapie bei der postmenopausalen Frau eine weit verbreitete und als effektiv angesehene Methode der allgemeinen Frakturprophylaxe. Inzwischen stehen für Personen mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko zwar gute Alternativen für eine medikamentöse Therapie der Osteoporose zur Verfügung, diese Medikamente sind aber bisher bezüglich der Fragestellung einer allgemeinen Frakturprophylaxe noch nicht ausreichend evaluiert. Es gibt nur einzelne Studien, die sich mit der Frage einer allgemeinen Frakturprophylaxe mithilfe einer medikamentösen Therapie beschäftigt und dies bis auf Frakturbene untersucht haben. Eine dieser Studien ist die EPIC-Studie. Frühpostmenopausale Frauen, die im Rahmen dieser Studie täglich 2,5 oder 5 mg Alendronat über einen Zeitraum von 6 Jahren einnahmen, wiesen eine kumulative Frakturnrate von 10,3% bzw. 8,9% auf. Bei den Frauen der Kontrollgruppe traten im gleichen Zeitraum 11,5% Frakturen auf. Die Gesamtrate der Frakturen ließ sich in dieser Studie durch eine Therapie mit Alendronat also nicht senken, obwohl die Knochendichte bei den Alendronat-behandelten Frauen zunahm und der Knochenumbau vermindert wurde (McClung et al. 2004). Prinzipiell ist die Frage ungeklärt, ob es mit einer pharmakologischen Therapie nebenwirkungsärmer möglich ist, die Frakturnrate auf Bevölkerungsebene zu senken, als dies bei einer Hormontherapie der Fall ist. Längerfristige Studien zur Nutzen-Risiko-Abwägung einer solchen prophylaktischen Therapie fehlen. Vor dem Hintergrund der unbekannten optimalen Therapiedauer spezifischer Osteoporosemedikamente bei Hochrisikopersonen ist auch die Therapiedauer in Bezug auf eine allgemeine Prophylaxe mit spezifischen Medikamenten unklar. Eine nachhaltige fraktursenkende Wirkung spezifischer Osteoporosetherapeutika über einen Zeitraum von 1–2 Jahren hinaus ist bisher nicht belegt.

McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M, Mantz AM, Yates J, Ross PD, Santora AC 2nd. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 4879–85.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

3.7 Wirkungsdauer prophylaktischer Maßnahmen

Alle bekannten Maßnahmen der Osteoporose- und Frakturprophylaxe entfalten ihre Wirkung auf den Knochenstoffwechsel (Empfehlungsgrade A–C für Frauen und Männer) bzw. auf die Sturzrate (Empfehlungsgrad C für Frauen und Männer) innerhalb von wenigen Monaten. Sie sind daher auch (bzw. gerade) im hohen Lebensalter effektiv. Der Nachweis der Effektivität dieser Maßnahmen auf den Knochenstoffwechsel bzw. die Sturzrate ist auf eine fortlaufende Umsetzung beschränkt. Es gibt derzeit keinen Beleg für eine persistierende Langzeitwirkung von Maßnahmen zur Frakturprophylaxe (Empfehlungsgrad C für Frauen und Männer). Im Gegensatz zu anderen Organsystemen, bei denen eine Langzeitprophylaxe in Frühstadien ein hohes Risiko für Folgeschäden nachhaltig verhindern kann, ist bei der Osteoporose die Senkung eines **aktuell vorhandenen** hohen Risikos durch kontinuierliche Umsetzung der Basismaßnahmen am besten belegt (Empfehlungsgrad C für Frauen und Männer).

Im Gegensatz zu vielen anderen chronischen Erkrankungen, bei denen es bezüglich externer Einflüsse ein „Gedächtnis“ gibt, und die Expositionszeit gegenüber den wichtigsten Risikofaktoren entscheidend für das Ausmaß der Krankheitsschäden ist, gibt es bisher bei der Osteoporose keine eindeutigen Beweise für den nachhaltigen Nutzen prophylaktischer Maßnahmen zur nachhaltigen Verhinderung der Entstehung einer Osteoporose und/oder von Frakturen.

Am besten untersucht ist dies für die Auswirkungen der Östrogene auf den Knochenstoffwechsel. Eine Hormontherapie nach der Menopause vermindert das Frakturrisiko nur kurze Zeit über die Einnahme hinaus (Banks et al. 2004; Barrett-Connor et al. 2003; Hundrup et al. 2004; Yates et al. 2004).

Belege für die Kurzlebigkeit der präventiven Maßnahmen finden sich in Bezug auf die untersuchten Surrogatparameter aber auch für andere präventive Maßnahmen. So fanden Dawson-Hughes et al. (2000) bei älteren Frauen und Männern, die im Rahmen einer 3-jährigen randomisierten Studie Kalzium und Vitamin-D-Supplemente erhalten hatten, 2 Jahre nach Ende der Studie keinen bleibenden Effekt der Supplementierung in Bezug auf die Knochendichte. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Studie von Wu et al. (2002) mit einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren.

Auch die Auswirkungen einer körperlichen Aktivität auf die Knochendichte sind bei einer Änderung der Aktivität weitgehend reversibel (Dalsky et al. 1988; Valdimarsson et al. 2005), obwohl trotz des weitgehenden Verlusts der Wirkung auf die Knochenmasse bleibende Wirkungen auf die Frakturrate hier nicht auszuschließen sind (Nordstrom et al. 2005). In einer dänischen Kohortenstudie war das Risiko für proximale Femurfrakturen sowohl bei Männern als auch Frauen mit einer mäßigen körperlichen Aktivität von 2–4 Stunden täglich gegenüber nicht körperlich aktiven Frauen und Männern unabhängig von anderen Risikofaktoren vermindert. Bei denjenigen Personen, bei denen die körperliche Aktivität im Verlauf abnahm, nahm das Risiko für proximale Femurfrakturen aber entsprechend wieder zu (Hoidrup et al. 2001).

Exraucher haben ebenfalls ein niedrigeres Frakturrisiko als Raucher (Kanis et al. 2005). Hier ist aber eine residuale Schädigung nicht ausgeschlossen.

Zusammenfassend gibt es keine Hinweise dafür, dass externe Maßnahmen zur Beeinflussung des Knochens über ihre akute Wirkung hinaus auch eine nachhaltige fraktursenkende Wirkung haben oder einzelne Parameter der Knochenfestigkeit nachhaltig beeinflussen können. Die Studienergebnisse schließen aber auch nicht aus, dass es theoretisch über eine positive Umbaubilanz möglicherweise zu persistierenden Effekten kommen könnte. Studien von einer ausreichenden Laufzeit und Fallzahl, um diese Frage zu klären, gibt es derzeit nicht.

Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I; Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291(18): 2212–20.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott III TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10(5): 412–9.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Dalsky GP, Stocke KS, Ehsani AA, Slatopolsky E, Lee WC, Birge SJ Jr. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1988; 108(6): 824–8.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3): 745–50.

► Evidenzgrad 1+ SIGN (für Knochendichte)

Hoidrup S, Sorensen TIA, Stroger U, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek M. Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 60–8.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Hundrup YA, Hoidrup S, Ekholm O, Davidsen M, Obel EB. Risk of low-energy hip, wrist, and upper arm fractures among current and previous users of hormone replacement therapy: The Danish Nurse Cohort Study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(12): 1089–95.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 155–62.

► Evidenzgrad 1a, Oxford

Nordstrom A, Karlsson C, Nyquist F, Olsson T, Nordstrom P, Karlsson M. Bone loss and fracture risk after reduced physical activity. *J Bone Miner Res* 2005; 20(2): 202–7.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Valdimarsson O, Alborg HG, Duppe H, Nyquist F, Karlsson M. Reduced Training Is Associated With Increased Loss of BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20(6): 906–12.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Wu F, Ames R, Clearwater J, Evans MC, Gamble G, Reid IR. Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(6): 703–11.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the national osteoporosis risk assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3): 440–6.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

4 Empfohlene Basisdiagnostik

4.1 Konstellationen, bei denen der DVO eine Basisdiagnostik empfiehlt

4.1.1 Einleitung – Klinisches Risikoprofil als Grundlage der Empfehlung für eine Basisdiagnostik

Es gibt eine Vielzahl umschriebener Risiken, die eine Osteoporose begünstigen können. Dies reicht von globalen Risikoparametern wie dem Geschlecht und dem Lebensalter bis hin zu Krankheiten mit einem besonders hohen Risiko für eine Osteoporose und messtechnisch zu erfassenden Risiken für eine Osteoporose und für Brüche.

Einige der klinischen Risiken bilden sich weitgehend über die momentan zur Verfügung stehenden messtechnischen Möglichkeiten der Erfassung einer Osteoporose ab. So lässt sich z. B. ein niedriges Körpergewicht als wichtiger Risikofaktor für osteoporotische Brüche weitgehend über eine niedrige Knochendichte erklären. Andere klinische Risiken geben Informationen, die sich allenfalls teilweise über die derzeit zur Verfügung stehenden messtechnischen Möglichkeiten abbilden. So sind z. B. das Lebensalter und prävalente Wirbelkörperbrüche starke Risikofaktoren für eine Osteoporose, die auch nach Adjustierung für die Knochendichte und Knochenumbauparameter einen unabhängigen Beitrag zur Frakturklärung leisten, weil sie vermutlich Komponenten der Osteoporose abbilden (Architektur, Knochenqualität), die durch die derzeitigen messtechnischen Möglichkeiten nicht vollständig dargestellt werden.

Die klinische Relevanz der Osteoporose wird durch die Frakturen bestimmt. Ob es zu Frakturen kommt, hängt neben der Fragilität des Knochens aber gerade bei den peripheren Frakturen in entscheidendem Maß von der Sturzgefährdung eines Patienten ab. Neben den Risikofaktoren, die über die Knochenfragilität im Rahmen einer Osteoporose das Frakturrisiko bestimmen, sind deshalb für die klinische Relevanz auch Risikofaktoren von Interesse, die unabhängig von der Osteoporose das Frakturrisiko bestimmen.

Das Gesamtfrakturrisiko als entscheidende klinische Größe, die möglichst gering gehalten werden soll, wird daher von einer Reihe von d. h. abhängigen und unabhängigen Einzelrisiken bestimmt, die teilweise die Osteoporose selbst betreffen, und d. h. von der Osteoporose unabhängig, mit ihr interagierende Faktoren. Für die Praxis ist die Kenntnis der Risiken, die das Frakturrisiko bestimmen, daher informativer als die bloße Kenntnis der Faktoren, die das Osteoporoserisiko im engeren Sinne einer erniedrigten Knochendichte bestimmen, zumal sich die der architektonischen Verschlechterung des Knochens zuzuordnenden Osteoporoserisiken durch die diagnostische Unschärfe der Erfassung der Knochenarchitektur über die Knochendichtemessung derzeit am besten über Frakturrisiken abbilden.

In welchem Maß der Patient sein Frakturrisiko durch eine Änderung therapeutisch beeinflussbarer Risiken senken kann, hängt also entscheidend vom Gesamtfrakturrisiko ab, das neben den veränderbaren Frakturrisiken durch starke nichtveränderbare Risiken wie Frakturstatus und Lebensalter bestimmt wird. Über die Abschätzung des Gesamtfrakturrisikos bekommen Arzt und Patient eine Vorstellung, welchen Nutzen

umschriebene Maßnahmen auf das absolute Frakturrisiko haben, wobei die bisherigen Studien andeuten, dass jede Risikomodifikation zu einer ähnlichen relativen Senkung des Frakturrisikos führt. Die Bestimmung des Gesamtfrakturrisikos ist daher auch für die Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung einer spezifischen medikamentösen Therapie die entscheidende Größe.

Die Identifikation von Personen mit einem hohen absoluten Gesamtfrakturrisiko kann prinzipiell auf der Grundlage klinischer, messtechnischer oder kombinierter klinischer und messtechnischer Befunde erfolgen. Die nachfolgenden Unterkapitel belegen, dass eine Identifikation auf der Basis rein messtechnischer Befunde nicht sinnvoll ist, sondern dass eine Identifikation von Hochrisikopersonen auf der Basis klinischer Befunde und einer Knochendichtemessung in Kombination derzeit am aussagekräftigsten ist. Für die praktische Gestaltung der Primärdiagnostik lassen sich wiederum Wahrscheinlichkeiten ableiten, wann bei einem bestimmten klinischen Risikoprofil durch die zusätzliche Durchführung einer Basisdiagnostik, die eine Knochendichtemessung beinhaltet, die Wahrscheinlichkeit eines hohen Risikos für Frakturen zu erwarten ist.

In den nachfolgenden Unterkapiteln werden zunächst die wichtigsten klinischen Einzelrisiken vorgestellt, die zum Frakturrisiko bei einer Osteoporose beitragen, sei es über eine Assoziation mit der Knochenmasse und -architektur oder über eine vermehrte Sturzneigung (Kap. 4.1.2–4.1.13).

Für die Beratung des einzelnen Patienten ist die Erfassung der nachfolgenden Einzelrisiken in zweierlei Hinsicht wichtig: Bei eruierbaren extern beeinflussbaren Risiken kann der Patient durch eine Verhaltensmodifikation, z. B. beim Rauchen, beim Untergewicht oder bei Stürzen, jeden einzelnen dieser Risikofaktoren ändern und so sein Gesamtfrakturrisiko vermindern (s. Kap. 3).

Im Unterschied zu den Einzelrisiken für Frakturen, für die es eine große Zahl von Studien gibt, ist man bei der Abschätzung des Gesamtfrakturrisikos auf eine kleinere Zahl von epidemiologischen Studien angewiesen, bei denen das Zusammenwirken einzelner Risikofaktoren auf das Gesamtfrakturrisiko prospektiv untersucht worden ist. Die Modellrechnungen des DVO gehen speziell auf dieses Gesamtfrakturrisiko auf der Basis europäischer, dem deutschsprachigen Raum am ehesten entsprechender Studienergebnisse ein und beschreiben das Gesamtfrakturrisiko für den Indexfall einer 70-jährigen postmenopausalen Frau.

Einige der Risiken, wie prävalente Frakturen und das Lebensalter, haben sich in mehreren unabhängigen prospektiven epidemiologischen Studien konsistent sowohl in Bezug auf die Höhe des Risikos als auch ihren unabhängigen Beitrag zum Frakturrisiko als starke Risikofaktoren erwiesen. Andere, wie das Körpergewicht, lassen sich weitgehend durch eines dieser Risiken erklären. Bei einigen Risiken (Familienanamnese, körperliche Aktivität, Stürze, Nikotin, Knochenmarker) sind sowohl das exakte Ausmaß des relativen Risikos als auch die Interaktionen mit den oben genannten am besten validierten Risiken noch nicht vollständig geklärt. Die DVO-Modellrechnungen des absoluten 10-Jahres-Frakturrisikos tragen diesem unterschiedlichen Evidenzgrad Rechnung, indem hier primär die starken, gut validierten Risiken Alter, Wirbelkörperfrakturstatus und Knochendichte in das Modell einbezogen werden (Kap. 4.1.14). Die zusätzliche Einbeziehung anderer univariat gut untersuchter Risikofaktoren in therapeutische Entscheidungen kann aber in einem bestimmten Korridor des Gesamtfrakturrisikos individuell zur Entscheidungsfindung einer Indikation zur Diagnostik oder

Therapie beitragen. Deren gänzliche Nichtbeachtung wäre trotz der Unsicherheiten bezüglich der genauen Höhe des adjustierten Frakturrisikos nicht gerechtfertigt.

Auf der Grundlage dieser Analysen werden im Anschluss die Empfehlungen des DVO für eine Basisdiagnostik in Abhängigkeit vom jeweiligen geschätzten 10-Jahres-Frakturrisiko des klinischen Risikoprofils dargestellt (Kap. 4.1.15). Als Konsensusentscheidung empfiehlt der DVO eine Basisdiagnostik dann, wenn a priori aufgrund des klinischen Risikoprofils eine Wahrscheinlichkeit von 20% Wirbelkörperfrakturen und proximalen Femurfrakturen in den kommenden 10 Jahren gegeben ist (Kap. 4.1.15). Auch dies wird in den entsprechenden Unterkapiteln näher erläutert.

Auf starke, aber seltene Risiken einer Osteoporose und von Frakturen im Rahmen spezifischer Krankheiten geht die Leitlinie nur kurz ein (Kap. 4.2).

Einzelheiten zur Knochendichtemessung als Risikofaktor finden sich bei der Abschätzung des Gesamtfrakturrisikos nach Einbeziehung der Knochendichte in Kapitel 4.5.

4.1.2 Geschlecht

Männer haben bei einem vergleichbaren Lebensalter und T-Wert der Knochendichte ein etwa 50% niedrigeres Risiko für osteoporotische Frakturen als Frauen (Cauley 2002; Kanis et al. 2003) (Empfehlungsgrad A).

Für Einzelheiten wird auf das Kapitel Frakturininzidenz (Kap. 2.2), die Analyse des Gesamtfrakturrisikos (Kap. 4.1.14.5) und auf die einzelnen Unterkapitel verwiesen, in denen die Einzelrisiken jeweils für Frauen und Männer getrennt dargestellt werden. Aufgrund der vorliegenden Daten empfiehlt die Arbeitsgruppe, bei der Schätzung des Gesamtfrakturrisikos beim Mann den Faktor 0,5 einzubeziehen.

Cauley JA. The determinants of fracture in men. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002; 2(3): 220–1.

► Review

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, de Laet C, Jonsson B. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2004; 15(1): 20–6. Epub 2003 Oct 31.

4.1.3 Lebensalter

Das Lebensalter ist ein starker unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer).

Mit jeder Dekade verdoppelt sich etwa das Frakturrisiko. Alter als Frakturrisiko ist unabhängig von der Knochendichte und unabhängig von klinischen Risikofaktoren wie einer Immobilisation oder multiplen Stürze, die ebenfalls mit dem Alter zunehmen (Empfehlungsgrad A).

Es ist derzeit unklar, welche pathogenetischen Faktoren dem Risikofaktor Alter nach Adjustierung für bekannte altersassoziierte Frakturrisiken zugrunde liegen. Denkbar ist, dass das Lebensalter zusätzlich mit einer Verschlechterung biomechanischer Faktoren der Knochenarchitektur und der Knochenqualität assoziiert ist, die derzeit noch nicht direkt erfasst werden können.

Tabelle 9 10-Jahres-Wahrscheinlichkeiten für klinische Wirbelkörperfrakturen (Kanis et al. 2001)

Alter (Jahre)	Männer	Frauen
45	0,8	0,6
50	1,1	1,2
55	1,4	1,7
60	1,7	2,7
65	2,1	4,3
70	3,1	5,9
75	3,8	6,5
80	4,4	6,9
85	4,0	6,8

In vielen prospektiven epidemiologischen Studien hat sich das Lebensalter als ein starker (Odds Ratio [OR] ca. 2-fach pro Dekade), konsistenter und von anderen Faktoren unabhängiger Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen und proximale Schenkelhalsfrakturen erwiesen (Kanis et al. 2005).

Nach den Daten der Rotterdam- und EPOS-Studien liegt das durchschnittliche 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko für sämtliche Frauen im Alter von 70 Jahren bei 12,2 %. Es verdoppelt sich alle 8,1 Jahre unabhängig von den Knochendichtemesswerten (EPOS 2002; van der Klift et al. 2004).

Kanis et al. (2001) haben für das Schwedische Frakturregister aus Malmö die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeiten für klinische Wirbelkörperfrakturen (Tab. 9), für alle wichtigen osteoporotischen Frakturen (Tab. 10) und für proximale Femurfrakturen (Tab. 11) beschrieben, aus denen der große Stellenwert des Alters für das absolute Frakturrisiko hervorgeht.

Tabelle 10 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit (%) für alle wichtigen osteoporotischen Frakturen gesamt (Hüfte, Wirbelkörper, Unterarm, proximaler Humerus) (Kanis et al. 2001)

Alter (Jahre)	Männer	Frauen
45	2,6	3,8
50	3,3	6,0
55	3,9	7,8
60	4,9	10,6
65	5,9	14,3
70	7,6	18,9
75	10,4	22,9
80	13,1	26,5
85	13,1	27,0

Tabelle 11 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit (%) für proximale Femurfrakturen (Kanis et al. 2001)

Alter (Jahre)	Männer	Frauen
45	0,5	0,4
50	0,8	0,6
55	0,8	1,2
60	1,2	2,3
65	2,1	3,9
70	3,4	7,3
75	5,9	11,7
80	7,6	15,5
85	7,1	16,1

Aufgrund der guten Datenlage und der Bedeutung des Lebensalters für das Frakturrisiko stellt das Lebensalter deshalb eine der Grundvariablen der Bestimmung des Gesamtfrakturrisikos im Kapitel 4.1.14 dar.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, de Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989–95.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16(6): 581–9. Epub 2004 Dec 23.

► Evidenzgrad 1a Oxford

[No authors listed] Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17(4): 716–24.

► Evidenzgrad 1b Oxford

van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1172–80. Epub 2004 Feb 23.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Kann das Frakturrisiko altersunabhängig gesenkt werden?

Entscheidend für die Betrachtung des Lebensalter als Risikofaktor im Rahmen der Gesamtrisikobetrachtung für Frakturen ist die Antwort auf die Frage, ob das erhöhte absolute Frakturrisiko im Alter durch die zur Verfügung stehenden medikamentösen Maßnahmen entsprechend gesenkt werden kann, oder mit anderen Worten, ob das relative Risiko der medikamentösen Fraktursenkung altersunabhängig ist. Dies scheint der Fall zu sein. Als Beispiel sollen hier einige Daten einer RCT bei postmenopausalen Frauen mit einer Wirbelkörperfraktur genannt werden. Bei den Frauen mit einem Lebensalter < 70 Jahre betrug das 3-Jahres-Risiko für weitere Wirbelkörperfrakturen ohne eine spezifische medikamentöse Therapie etwa 17% und ließ sich durch Risedronat auf 12% reduzieren. Bei einer postmenopausalen Frau > 70 Jahre mit einer Wirbelkörperfraktur betrug das 3-Jahres-Risiko einer weiteren Wirbelkörperfraktur 28% und ließ sich durch Risedronat auf 17% reduzieren. Das heißt, Frauen > 70 Jahre hat-

ten unter Therapie in etwa das gleiche absolute Risiko wie Frauen < 70 Jahre ohne Therapie (Kanis et al. 2005).

Die Daten der TROPOS-Studie (Reginster et al. 2005) zeigen, dass auch im höheren Lebensalter das Frakturrisiko von Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen gesenkt werden kann. In der TROPOS-Studie betrug das mittlere Lebensalter der Frauen 77 Jahre. Die Frauen hatten im Mittel einen DXA-T-Wert von $-2,7$ am Gesamtfemur und $-2,8$ an der LWS. Im Verlauf von 3 Jahren kam es bei 14 % der Frauen zu einer oder mehreren Wirbelkörperfrakturen. Durch Strontiumranelat wurde die Frakturrate auf 8 % (d. h. um 45 %) gesenkt, entsprechend einer Zahl von 16 Personen, um eine Fraktur zu vermeiden.

Zumindest bei einer ausgeprägten Osteoporose gelten diese Überlegungen auch für nichtvertebrale Frakturen. In der Studien von McClung et al. (2001) ließ sich bei 70- bis 80-jährigen Frauen mit einem Knochendichte-T-Wert von -4 am Schenkelhals oder einem T-Wert von -3 plus einem höhergradigen klinischen Risiko die Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen durch eine Risedronat-Therapie deutlich senken.

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

► Evidenzgrad 1–SIGN

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 333–40.

► Evidenzgrad 1–SIGN

Reginster JY, Seeman E, de Vernejoul MC, Adami S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2816–22. Epub 2005 Feb 22.

► Evidenzgrad 1–SIGN

4.1.4 Atraumatische und niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen

Atraumatische und niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen sind neben dem Lebensalter der stärkste unabhängige Risikofaktor für zukünftige Knochenbrüche (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer). Dies gilt prognostisch sowohl für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (Empfehlungsgrad A) als auch für Wirbelkörperfrakturen aufgrund eines radiologischen Zufallsbefundes (Empfehlungsgrad B).

Prävalente Wirbelkörperfrakturen stellen eines der höchsten Einzelrisiken einer postmenopausalen Frau und eines älteren Mannes dar, in der Folge erneut eine Wirbelkörperfraktur zu erleiden. Das mit einer Wirbelkörperfraktur verbundene Risiko für zukünftige Brüche ist auch nach Adjustierung für die Knochendichte und klinische Risikofaktoren nachweisbar und damit ein starker unabhängiger Risikofaktor für Frakturen (Delmas et al. 2003; Kanis et al. 2004; O'Neill et al. 2002; van der Klift et al. 2004).

Das Risiko ist in den ersten Jahren nach Auftreten einer Fraktur deutlich höher als in späteren Jahren (Johnell et al. 2004).

Tabelle 12 Relatives (unadjustiertes) Risiko einer postmenopausalen Frau bei einer inzidenten Fraktur für subseque Frakturen an folgenden Lokalisationen

	Alle	Peripher	Wirbel	Unterarm	Hüfte	Humerus
Alle		2,8		2,3	2,3	
Peripher						
Wirbel	2,9		4,1–5,2	3,0	4,5–6,7	
Unterarm	3,0					
Hüfte	2,5–2,6					
Humerus						

Die Höhe des Risikos hängt von der Zahl der prävalenten Frakturen ab. Daten der EPOS-Studie zeigen bei Vorliegen einer einzelnen prävalenten Fraktur unadjustiert ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko neuer Wirbelkörperfrakturen in den folgenden Jahren. Bei zwei prävalenten Frakturen ist das Risiko unadjustiert bereits 10-fach erhöht und bei drei und mehr Frakturen ist das Risiko über 20-fach erhöht (Lunt et al. 2003).

Der Schweregrad der Wirbelkörperfraktur bestimmt neben der Anzahl der prävalenten Frakturen ebenfalls das Ausmaß des künftigen Risikos einer Wirbelkörperfraktur. Bikonkave Sinterungen und Plattwirbel tragen ein 2-fach höheres Risiko neuer Frakturen als unikonkave Sinterungen und Keilwirbel (Reeve et al. 2003). Ähnliche Beobachtungen bezüglich eines solchen Risikogradienten für Zahl und Schweregrad vertebraler Frakturen sind aus RCTs bekannt (Delmas et al. 2003).

Die Tabellen 12 und 13 zeigen die relativen Risiken aus Einzelstudien; d. h. liegen dieselben Studien für verschiedene Paare zugrunde.

Als Konsensusentscheidung empfiehlt die Arbeitsgruppe eine diagnostische und therapeutische Konsequenz bei Vorliegen einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur bereits bei *einer* Wirbelkörperfraktur bei allen postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr, unabhängig von der Zahl der sonstigen Frakturen und dem Schweregrad der Fraktur.

Tabelle 13 Relatives (unadjustiertes) Risiko eines älteren Mannes bei einer inzidenten Fraktur für subseque Frakturen an folgenden Lokalisationen

	Alle	Peripher	Wirbel	Unterarm	Hüfte	Humerus
Alle						
Peripher			2,4			
Wirbel			2,3		n. s.	
Unterarm		2,2				
Hüfte	2,5	2,8				
Humerus		3,9–5,0				

n. s. = nichtsignifikant

Die Arbeitsgruppe ist sich bewusst, dass dies eine Vereinfachung darstellt und dass das 10-Jahres-Risiko für Folgefrakturen in Abhängigkeit von der Zahl und dem Schweregrad der Frakturen und dem Lebensalter erheblich differieren kann. Die Analysen zum absoluten Frakturrisiko in Kapitel 4.1.14 zeigen, dass z. B. bei Personen im Alter von 50–60 Jahren bei den Frauen und im Alter bis zu 70 Jahren bei den Männern das Folgerisikos für Frakturen im Vergleich zu den anderen in der Leitlinie angegebenen Diagnose- und Therapieindikationen vermutlich etwas geringer ist.

Es handelt sich aber um einen allgemein akzeptierten, der klinischen Situation der Tertiärprophylaxe angemessenen Diagnose- und Therapiestandard, dem hier als Konsensusentscheidung Rechnung getragen wurde.

Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33(4): 522–32.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, de Laet C, Jonsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 175–9.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Kanis JA, Johnell O, de Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35(2): 375–82.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, Silman AJ. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone* 2003; 33(4): 505–13.

► Evidenzgrad 1b Oxford

O'Neill TW, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D et al. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2214–21.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Reeve J, Lunt M, Felsenberg D, Silman AJ, Scheidt-Nave C, Poor G, Gennari C, Weber K, Lorenc R, Masaryk P, Cannata JB, Dequeker J, Reid DM, Pols HA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Miazgowski T, Bhalla A, Bruges Armas J, Eastell R, Lopes-Vaz A, Lyritis G, Jajic I, Woolf AD, Banzer D, Reisinger W, Todd CJ, Felsch B, Havelka S, Hoszowski K, Janott J, Johnell O, Raspe HH, Yershova OB, Kanis JA, Armbrecht G, Finn JD, Gowin W, O'Neill TW; European Prospective Osteoporosis Study Group. Determinants of the size of incident vertebral deformities in European men and women in the sixth to ninth decades of age: the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2003; 18(9): 1664–73.

► Evidenzgrad 2b Oxford

van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1172–80.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Nur 30–40% aller Wirbelkörperfrakturen werden klinisch in zeitlichem Zusammenhang mit der Fraktur erfasst (Cooper et al. 1992). Häufig werden asymptomatische oder im klinischen Gesamtkontext nicht identifizierte Wirbelkörperdeformitäten deshalb auch als Zufallsbefund auf Röntgenaufnahmen des Thorax entdeckt. Auch diese asymptomatischen Frakturen sind ein starker Risikofaktor für spätere symptomatische Wirbelkörperfrakturen. In der australischen Dubbo-Studie war das Risiko späterer Wirbelkörperfrakturen für Frauen und Männer gleichermaßen 2,2-fach erhöht (95%-

KI 1,4–3,7), unabhängig vom Lebensalter und der Knochendichte (Pongchaiyakul et al. 2005). Diese zufällig gefundenen Frakturen werden oft nur mangelhaft befundet (Gehlbach et al. 2000; Majumdar et al. 2005). Angesichts der prognostischen Bedeutung ist eine exakte Befundbeschreibung hier aber sehr wichtig.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt deshalb, inzidentell entdeckte Sinterungsfrakturen in gleicher Weise in die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen mit einzubeziehen wie klinisch akut manifestierte Sinterungsfrakturen.

Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 221–7.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000; 11(7): 577–82.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Majumdar SR, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, Siminoski KG, Hanley DA, Rowe BH. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 905–9.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8): 1349–55.

► Evidenzgrad 1b Oxford

4.1.5 Periphere Fraktur nach einem Bagateltrauma

Periphere Frakturen sind ein mäßiggradiger unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer).

Wie groß die Krafteinwirkung war, die zur Fraktur geführt hat, lässt sich nachträglich im Einzelfall schwer abschätzen. Deshalb bleibt oft eine Unschärfe, ob und welcher Anteil der Fraktur auf eine übermäßig hohe Krafteinwirkung und welcher auf eine zu geringe Knochenfestigkeit zurückzuführen ist. Das trägt dazu bei, dass periphere Frakturen als Risikofaktor für zukünftige Frakturen nicht die gleiche Stärke besitzen wie eine Sinterungsfraktur der Wirbelsäule, die eindeutiger mit einer verminderten Knochenfestigkeit assoziiert ist. Eine osteoporotisch mitbedingte Fraktur kann aber in der Regel angenommen werden, wenn sie bei einem Sturz aus dem Stand oder aus geringerer Höhe aufgetreten ist.

Es gibt zahlreiche Studien, die sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein höheres Folgerisiko von Frakturen in Abhängigkeit von einer peripheren Vorfraktur nach einem inadäquaten Trauma belegen. So wurde für Vorfrakturen jeder Lokalisation ein erhöhtes Folgerisiko peripherer Frakturen beschrieben (OR 2,8; Porthouse et al. 2004). Ähnliche Beziehungen wurden gefunden für

- periphere Vorfrakturen jeder Lokalisation und zukünftige proximale Femurfrakturen (Cummings et al. 1995; Porthouse et al. 2004; Taylor et al. 2004),
- Vorfrakturen jeder Art und zukünftige Unterarmfrakturen (OR 2,3; Porthouse et al. 2004),

- Vorfrakturen jeder Art und zukünftige Humerusfrakturen (Chu et al. 2004),
- Unterarmfrakturen und zukünftige Frakturen jeder Art (OR ca. 3-fach; Cuddihy et al. 1999; OR 3; van Staa et al. 2002),
- proximale Femurfrakturen und zukünftige Frakturen jeder Art (OR 2,6; van Staa et al. 2002; OR 2,5; Colon-Emeric et al. 2003) und
- proximale Femurfrakturen in Bezug auf zukünftige proximale Femurfrakturen (Chapurlat et al. 2003).

Dabei fand sich kein Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich des Frakturrisikos.

Periphere Frakturen sind nur zu einem Teil durch eine Osteoporose mitbedingt. Stone et al. (2003) fanden in der „Study of Osteoporotic Fractures“ einen attributablen Anteil einer niedrigen Knochendichte, der je nach Frakturtyp bei weniger als 10% bis hin zu 44% lag. Kanis et al. (2004) fanden in einer Metaanalyse aus 12 epidemiologischen Studien einen attributablen Anteil einer niedrigen Knochendichte von 8% für alle Frakturen und von 22% für Schenkelhalsfrakturen.

Während es zahlreiche Studien gibt, die ein hohes Risiko prävalenter Wirbelkörperfrakturen für zukünftige Wirbelkörperfrakturen unabhängig von der Knochendichte belegen, ist für periphere Frakturen die Frage, ob es sich um ein von der Knochendichte unabhängiges Risiko handelt, nicht gänzlich geklärt. In der Rotterdam-Studie waren nonvertebrale Frakturen bei den älteren Männern ein von der Knochendichte unabhängiger Risikofaktor für inzidente vertebrale Frakturen (van der Klift et al. 2004; OR 2,4; 95%-KI 1,2–4,8). In der „Study of Osteoporotic Fractures“ ließ sich das Risiko für Wirbelkörperfrakturen nach vorangegangenen peripheren Frakturen dagegen weitgehend über die Knochendichte erklären (OR 1,12; 95%-KI 0,8–1,56 nach Adjustierung für die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule; Nevitt et al. 2005). In einer Metaanalyse von Kanis et al. (2004) aus 11 Kohortenstudien unter Einschluss der Rotterdam-Studie fand sich ein 1,86-fach erhöhtes Risiko einer zukünftigen Fraktur nach einer vorangegangenen Fraktur, das sich nur in geringem Ausmaß durch die Knochendichte erklären ließ. Unterschiede zwischen Männern und Frauen fanden sich dabei nicht.

Die Arbeitsgruppe wird dieser Heterogenität der Genese der peripheren Fraktur dadurch gerecht, dass sie als Konsensusentscheidung in Kapitel 4.1.15 empfiehlt, periphere Frakturen als Anlass der Durchführung einer Basisdiagnostik bis zum Alter von 60 Jahren bei der Frau und 70 Jahren beim Mann als Einzelfallentscheidung zu berücksichtigen.

Chapurlat RD, Bauer DC, Nevitt M, Stone K, Cummings SR. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Osteoporos Int* 2003; 14(2): 130–6.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Chu SP, Kelsey JL, Keegan TH, Sternfeld B, Prill M, Quesenberry CP, Sidney S. Risk factors for proximal humerus fracture. *Am J Epidemiol* 2004; 160(4): 360–7.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Colon-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, Fredman L, Magaziner J, Zimmerman S, Lyles KW. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003; 14(11): 879–83.

► Evidenzgrad 1b Oxford

- Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton III LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1999; 9: 469–75.
- Evidenzgrad 2 b Oxford
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995 Mar 23;332(12):767–73
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Kanis JA, Johnell O, de Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35(2): 375–82.
- Evidenzgrad 1a Oxford
- Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131–40.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. *QJM* 2004; 97(9): 569–74.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR; Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11): 1947–54.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, Bowman PJ, Ensrud KE. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(9): 1479–86.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1172–80.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 624–9.
- Evidenzgrad 2b Oxford

Sonderfall Stressfrakturen

Stressfrakturen treten meist im jüngeren Lebensalter auf, können aber auch bei älteren Personen vorkommen. Sie sind charakterisiert durch eine übermäßige repetitive mechanische Belastung von Knochenpartien. Es ist denkbar, dass eine niedrige Knochendichte ein Risikofaktor ist. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es aber keine konsistenten Daten bezüglich einer attributablen Mitbeteiligung und des möglichen Folgerisikos (Bennell et al. 2004). Stressfaktoren sollten nicht als osteoporotische Frakturen gewertet werden.

- Bennell K, Crossley K, Jayarajan J, Walton E, Warden S, Kiss ZS, Wrigley T. Ground reaction forces and bone parameters in females with tibial stress fracture. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(3): 397–404.
- Evidenzgrad 4 Oxford

4.1.6 Anamnese einer proximalen Femurfraktur bei Vater oder Mutter

Die Anamnese einer osteoporotischen Fraktur der Eltern ist bei Frauen und Männern mit einer geringen Risikoerhöhung für Frakturen verbunden.

Die Anamnese einer proximalen Femurfraktur bei Vater oder Mutter gilt als prognostisch verlässlichste Angabe des genetischen Risikos für osteoporotische Frakturen (Empfehlungsgrad B für Frauen und Männer).

Zwei Kohortenstudien fanden bei älteren Frauen ein erhöhtes Risiko für proximale Femurfrakturen (Cummings et al. 1995; OR 2,0; 95 %-KI 1,4–2,9) bzw. nonvertebrale Frakturen (Porthouse et al. 2004; OR 1,68; 95 %-KI 0,85–3,31), wenn mütterlicherseits eine proximale Femurfraktur vorlag. In der „Study of Osteoporotic Fractures“ (SOF) war das Risiko für Wirbelkörperfrakturen bei einer solchen Anamnese nicht erhöht (Nevitt et al. 2005). In der SOF-Studie war dagegen das Risiko für Wirbelkörperfrakturen bei einer väterlichen proximalen Femurfraktur erhöht (Nevitt et al. 2005; OR 2,17; 95 %-KI 0,99–4,78). Die Datenlage ist hier also nicht vollständig konsistent.

In einer Metaanalyse von 7 epidemiologischen Studien fanden Kanis et al. (2004) für Männer und Frauen kombiniert ein moderates und von der Knochendichte unabhängiges Risiko für Frakturen, wenn bei den Eltern osteoporotische Frakturen beschrieben waren. Das Risiko für Frakturen gesamt war 1,17 (95 %-KI 1,07–1,28), für osteoporotische Frakturen 1,18 (95 %-KI 1,06–1,31) und für proximale Femurfrakturen 1,49 (95 %-KI 1,17–1,89). Für proximale Femurfrakturen war das Risiko tendenziell höher bei Frauen mit einer Vorgeschichte von Frakturen bei den Eltern (RR 2,02 bzw. 1,38). Die Vorgeschichte einer proximalen Femurfraktur der Eltern war mit einem etwas höheren Risiko für Frakturen verbunden (alle Frakturen RR 1,54; 95 %-KI 1,25–1,88; Schenkelhalsfrakturen RR 2,27; 95 %-KI 1,47–3,49).

Aufgrund dieser ebenfalls noch heterogenen Datenlage empfiehlt die Arbeitsgruppe, als klinisches Risiko nur die Anamnese proximaler Femurfrakturen bei den Eltern des Patienten in die Risikobewertung mit einzubeziehen.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767–73.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35(5): 1029–37.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131–40.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. *QJM* 2004; 97(9): 569–74.

► Evidenzgrad 1b Oxford

4.1.7 Multiple Stürze

Die Anamnese multipler Stürze in der Vorgeschichte erhöht das Risiko für periphere Frakturen bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer).

Gemeint sind damit Stürze ohne externe Einwirkung, die mehr als einmal in den letzten 12 Monaten vor der Anamneseerhebung aufgetreten sind.

In Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien bei postmenopausalen Frauen und/oder alten Männern war eine positive Sturzanamnese mit einem höheren Gesamtfrakturrisiko verbunden (Albrand et al. 2003; Geusens et al. 2002; Nguyen et al. 1996). In zwei Kohortenstudien älterer Frauen und Männer waren Stürze oder klinische Merkmale für eine Sturzgefährdung auch explizit mit einer höheren Rate an proximalen Femurfrakturen verbunden (Dargent-Molina et al. 1996; Young et al. 2001). In einer Fall-Kontroll-Studie bei Frauen und drei Kohortenstudien (für die „Study of Osteoporotic Fractures“ gibt es zwei Publikationen im Verlauf des Follow-ups, die Studien sind teilweise dieselben wie zur Schenkelhalsfraktur) bei Frauen und/oder Männern zeigt sich eine Zunahme von Frakturen im Unter- oder Oberarmbereich in Verbindung mit einer positiven Sturzanamnese. Das relative Risiko lag für postmenopausale Frauen bei einer positiven Sturzanamnese zwischen 1,6 bis 3,0 (Hagino et al. 2004; Kelsey et al. 1992; Lee et al. 2002; Nguyen et al. 2001; Vogt et al. 2002). In der „Study of Osteoporotic Fractures“ waren Stürze ein unabhängiger Risikofaktor für inzidente vertebrale Frakturen bei Frauen älter als 65 Jahre (OR 1,55; 95%-KI 1,05–2,13) (Nevitt et al. 2005).

In einer der Kohortenstudien zum Risiko der proximalen Femurfrakturen und in allen Kohortenstudien zum Risiko von Frakturen des Unter- oder Oberarms und zum Risiko von Frakturen generell wurden Knochendichtemessungen mittels DXA und Sturzanamnese auf die Frage der Unabhängigkeit der Risiken geprüft. In allen Studien fand sich eine Unabhängigkeit der beiden Risiken mit einem relativen, für die Knochendichte adjustierten Risiko zwischen 1,6 und 3,3 für die positive Sturzanamnese. Eine Ausnahme stellt die qualitativ mäßige Fall-Kontroll-Studie von Geusens et al. (2002) dar. Hier ist das kombinierte Risiko mit 24,8% viel höher als bei den anderen Studien (Albrand et al. 2003; Dargent-Molina et al. 1996; Geusens et al. 2002; Kelsey et al. 1992; Lee et al. 2002; Nguyen et al. 1996; 2001; Vogt et al. 2002).

Aufgrund dieser Datenlage fand es die Arbeitsgruppe gerechtfertigt, den Risikofaktor „multiple Stürze“ sowohl bei der Empfehlung zur Basisdiagnostik als auch zur spezifischen Therapie mit einzubeziehen.

Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003; 32(1): 78–85.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, Meunier PJ, Breart G. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348(9021): 145–9.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, 1. osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83(7): 903–6.

► Evidenzgrad 3b Oxford

- Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 226–30.
 ► Evidenzgrad 3b Oxford
- Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135(5): 477–89.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford
- Lee SH, Dargent-Molina P, Breart G; EPIDOS Group. Epidemiologie de l'Osteoporose Study. Risk factors for fractures of the proximal humerus: results from the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(5): 817–25.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford
- Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131–40.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford
- Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144(3): 255–63.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford
- Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153(6): 587–95.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford
- Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal radius fractures in older women: a 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(1): 97–103.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford
- Young Y, Myers AH, Provenzano G. Factors associated with time to first hip fracture. *J Aging Health* 2001; 13(4): 511–26.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford

4.1.8 Immobilität

Mangelnde körperliche Aktivität oder mangelnde Fähigkeit körperlicher Aktivität sind ein Risikofaktor für proximale Femurfrakturen (Empfehlungsgrad A für Frauen, Empfehlungsgrad B für Männer) und für Wirbelkörperfrakturen (Empfehlungsgrad B für Frauen, Empfehlungsgrad D für Männer).

Immobilität beschreibt zum Beispiel eine Person, die in ihrer Mobilität so stark eingeschränkt ist, dass sie nicht mehr die eigene Wohnung verlassen oder irgendwelchen Hausarbeiten nachgehen kann.

Einzelheiten siehe Kapitel 3.2. Aufgrund der dort beschriebenen Studienlage fand es die Arbeitsgruppe gerechtfertigt, den Risikofaktor „Immobilität“, sofern nicht behebbar, in die Empfehlung zur Diagnostik und Therapie mit einzubeziehen.

4.1.9 Nikotinkonsum

Nikotinkonsum ist ein unabhängiger mäßiger Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen und periphere Frakturen (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer). Die Bestimmung eines graduellen Risikos in Abhängigkeit von der Zahl der Zigaretten ist derzeit noch zu ungenau. Es lässt sich aber generell feststellen, dass Raucher ein höheres Frakturrisiko haben als Nichtraucher.

Einzelheiten siehe Kapitel 3.3.3. Aufgrund der dort beschriebenen Studienlage fand es die Arbeitsgruppe gerechtfertigt, den Risikofaktor „Rauchen“, sofern nicht behebbar, in die Empfehlung zur Diagnostik und Therapie mit einzubeziehen.

4.1.10 Untergewicht

Bei einem Untergewicht ($\text{BMI} < 20$) ist das relative Risiko für eine proximale Femurfraktur etwa 2-fach erhöht (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer). Ein erhöhtes Risiko ist auch für andere Frakturen wahrscheinlich (Empfehlungsgrad C für Frauen und Männer). Das erhöhte Risiko lässt sich vorwiegend über eine Erniedrigung der Knochendichte erklären.

Eine Gewichtsabnahme ist mit einer Zunahme des Risikos für proximale Femurfrakturen verbunden (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer), eine Gewichtszunahme ist mit einer Abnahme des Risikos für proximale Femurfrakturen verbunden (Empfehlungsgrad D für Frauen und Männer).

Einzelheiten siehe Kapitel 3.3.1. Aufgrund der dort beschriebenen Studienlage fand es die Arbeitsgruppe gerechtfertigt, den Risikofaktor „Untergewicht“, sofern nicht behebbar, in die Empfehlung zur Diagnostik einzubeziehen.

Wegen der starken Assoziation mit der Knochendichte erfolgt aber keine Einbeziehung in die Empfehlung zur spezifischen Therapie.

4.1.11 Anmerkungen zu den Risikofaktoren Reversibilität, Stärke, Konsistenz

Die Risikofaktoren multiple Stürze, Nikotinkonsum, Immobilität und Untergewicht sind als modifizierbare Risikofaktoren nur dann in das Risikoprofil einzubeziehen, wenn eine Beseitigung des Risikofaktors erfolglos war oder absehbar ist, dass eine Beseitigung des Risikos in den kommenden Monaten nicht möglich ist.

Die oben genannten Risikofaktoren sind diejenigen Faktoren, die sich in den bisherigen epidemiologischen Studien als konsistent, vom Lebensalter unabhängig und in univariaten Analysen von ausreichender Stärke ($\text{RR} > 1,5$) in Bezug auf die Frakturvorhersage erwiesen haben. Die Interaktionen dieser Risiken sind aber erst teilweise geklärt. Mit Ausnahme der Vorgeschichte einer Wirbelkörperfraktur ist das Vorliegen eines oder mehrerer dieser Risikofaktoren derzeit deshalb nur als Indiz dafür zu sehen, dass das Frakturrisiko etwa um den Faktor 1,5–2 höher ist, als dies ohne Vorliegen dieser Risikofaktoren der Fall wäre. Zukünftige Untersuchungen müssen die Stärke dieser Risikofaktoren in Bezug auf eine Frakturvorhersage und die Beziehungen der Risiko-

faktoren untereinander sowie in Bezug auf das Lebensalter und die Knochendichte noch besser definieren.

Auf der Grundlage der derzeitigen Daten empfiehlt die Arbeitsgruppe deshalb, diese Risikofaktoren in der Gesamtbewertung des Frakturrisikos unabhängig von Lebensalter und Geschlecht (und der Knochendichte) derzeit mit einem relativen Faktor von 1,5–2,0 anzurechnen, wobei beim Vorliegen multipler Risikofaktoren das Gesamtrisiko wahrscheinlich höher sein dürfte als beim Vorliegen einzelner Risikofaktoren.

Die Evidenzlage beim älteren Mann ist in Bezug auf die Stärke und Unabhängigkeit der oben genannten Risikofaktoren unsicherer als bei der postmenopausalen Frau. Dennoch erscheint es gerechtfertigt, auch beim Mann die oben genannten Risikofaktoren in gleicher Weise bei der Bestimmung des Gesamtfrakturrisikos einzubeziehen wie bei der Frau.

4.1.12 Andere klinische Risikofaktoren von derzeit unklarer Relevanz bezüglich des Gesamtfrakturrisikos

Neben den aufgeführten 9 Einzelrisiken wurde in einzelnen oder mehreren Studien eine Assoziation einiger weiterer klinischer Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko osteoporotischer Frakturen beschrieben. Ob und welchen additiven Beitrag diese Risikofaktoren, unabhängig von den oben genannten Risikofaktoren, zum Gesamtfrakturrisiko leisten, ist aber derzeit noch unklar. Aus diesem Grund empfiehlt die Arbeitsgruppe, diese Risiken derzeit noch nicht in die Abschätzung des Gesamtfrakturrisikos einzubeziehen. Einige dieser Risiken sind nachfolgend aufgeführt:

- **Homocystein:** siehe Kapitel 3.3.4.
- **Kalziumzufuhr:** siehe Kapitel 3.3.2.
- **Späte Menarche:** In der „European Vertebral Osteoporosis Study“ (EVOS) war eine späte Menarche (≥ 16 Jahre) ein unabhängiger Risikofaktor für inzidente vertebrale Frakturen (RR 1,8; 95%-KI 1,2–2,6) (Roy et al. 2003). Dieser Zusammenhang fand sich dagegen in der „Study of Osteoporotic Fractures“ nicht (Nevitt et al. 2005). In der „Mediterranean Osteoporosis Study“ (MEDOS) war eine späte Menarche ein unabhängiger schwacher Risikofaktor für proximale Femurfrakturen (RR 1,14 für 5 Jahre; 95%-KI 0,68–1,93) (Johnell et al. 1995).

Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1995; 10(11): 1802–15.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(1): 131–40.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Armbrrecht G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Diaz MN, Eastell R, Yershova OB, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Ismail AA, Jajic I, Janott I, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Gennari C, Pols HA, Poor G,

Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Reeve J. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 19–26.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Menopausenalter < 45 Jahre

In einer niederländischen Kohortenstudie war ein Menopausenalter < 45 Jahre unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einem 2,1-fachen Risiko (95%-KI 1,6–2,7) für spätere Frakturen verbunden (van der Voort et al. 2003).

In der Rotterdam-Studie war eine frühe Menopause ein unabhängiger Risikofaktor für inzidente vertebrale Frakturen (van der Klift et al. 2004).

In der „Study of Osteoporotic Fractures“ war eine frühe Menopause dagegen kein unabhängiger Risikofaktor für vertebrale Frakturen (Nevitt et al. 2005).

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131–40.

► Evidenzgrad 1b Oxford

van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1172–80.

► Evidenzgrad 1b Oxford

van der Voort DJ, van der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int* 2003; 14(6): 525–30.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Risiken, die für bestimmte Frakturen spezifisch sind

Entsprechend der unterschiedlichen Frakturgenese gibt es Risiken, die für eine proximale Femurfraktur wesentlicher als für Wirbelkörperfrakturen sind (vermutlich aus von einer Osteoporose unabhängigen Gründen). In der „Study of Osteoporotic Fractures“ waren z. B. eine verminderte Tiefensensibilität, ein Morbus Parkinson und eine Demenz unabhängige spezifische Risiken für proximale Femurfrakturen (Taylor et al. 2004).

Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, Bowman PJ, Ensrud KE. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(9): 1479–86.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Keine oder in ihrer Relevanz unklare Risikofaktoren

Kaffeekonsum

Für Kaffee findet sich in der „Study of Osteoporotic Fractures“ für Frauen > 60 Jahre ein positiver Zusammenhang mit dem Risiko proximaler Femurfrakturen (Cummings et al. 1995), aber nicht für vertebrale Frakturen (Nevitt et al. 2005).

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995; 332(12): 767–73.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(1): 131–40.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Anamnese einer niedrigen Milchzufuhr

In einer Metaanalyse aus 6 epidemiologischen Studien fanden Kanis et al. (2005) keinen nennenswerten Zusammenhang zwischen dem selbstberichteten Konsum von Milchprodukten und dem Frakturrisiko.

Für zahlreiche weitere Faktoren liegen nur vereinzelte Berichte zum Einfluss auf das Frakturrisiko vor oder die Studienergebnisse sind sehr widersprüchlich bzw. zu präliminär, um derzeit eine endgültige Bewertung vornehmen zu können. Hierzu zählen z. B. hoher Konsum tierischer Fette, Phytoöstrogene und genetische Varianten in verschiedenen „Kandidatengen“ des Knochenstoffwechsels.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, de Laet C, Johnell O, Eisman JA, Mc Closkey E, Mellstrom D, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. Osteoporos Int 2005; 16(7): 799–804. Epub 2004 Oct 21.

► Evidenzgrad 1a Oxford

4.1.13 Osteopenie als Zufallsbefund im Röntgenbild

Die Übereinstimmung der Diagnose einer Osteopenie im Röntgenbild und einer Osteoporose in der Knochendichtemessung ist schlecht. Eine Vorhersage niedriger Knochendichtemesswerte ist nur bei einer ausgeprägten radiologischen Osteopenie möglich (Empfehlungsgrad C).

Es besteht ein mäßiger Zusammenhang zwischen dem radiologisch erkennbaren Verlust an Trabekelstruktur und der mittels DXA gemessenen Knochendichte (Schnitzler et al. 1993). Die Übereinstimmung der Beurteilung des Knochenverlustes durch unterschiedliche Untersucher ist mäßig (Wagner et al. 2005), die Spezifität der Vorhersage einer Osteopenie und/oder einer Osteoporose in der DXA-Messung anhand einer Röntgenaufnahme der Wirbelsäule war in der Studie von Wagner et al. mit 36% für konventionelle und 47% für digitale Aufnahmen gering. Das konventionelle Röntgen von BWS und LWS kann ohne osteoporotische Frakturen nur bei einem ausgeprägten Strukturverlust des Knochens auf eine Osteoporose hinweisen. Auch bei einem T-Wert von –3,0 wurden aber 18% digital und 6% konventionell erhobene Röntgenaufnahmen falsch-negativ beurteilt, sodass auch eine Ausschlussdiagnose einer Osteoporose im Röntgen nicht möglich ist. Wesentliche Indikation ist die Abklärung des Verdachts einer Fraktur oder einer anderen klinischen Fragestellung.

Für die Praxis bedeutet dies, dass der erfahrene Radiologe bei eindeutigen radiologischen Zeichen einer schweren Osteoporose mit hoher Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer Osteoporose stellen kann. Dieser Patient sollte einer Diagnostik zugewiesen

werden. In der **überwiegenden Mehrzahl** der Fälle ist eine eindeutige Diagnosestellung aber nicht möglich und eine Zuweisung zu einer Diagnostik ist hier nicht indiziert, da dies zu einer unnötigen Überdiagnostik führen würde. In der Kurzfassung der Leitlinie wird diese Indikation zur Einleitung einer Diagnostik deshalb auch nicht erwähnt.

Jergas M, Uffmann M, Escher H, Gluer CC, Young KC, Grampp S, Koster O, Genant HK. Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Skeletal Radiol* 1994; 23(3): 195–9.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Schnitzler CM, Pitchford DG, Willis EM, Gear KA. Comparison of the radiographic vertebral trabecular pattern with the vertebral fracture prevalence and spinal bone density *Osteoporos Int* 1993; 3(6): 293–9.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Wagner S, Stabler A, Sittek H, Bonel H, Laeverenz G, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Diagnosis of osteoporosis: visual assessment on conventional versus digital radiographs. *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 1815–22. Epub 2005 Jun 25.

► Evidenzgrad 3b Oxford

4.1.14 Absolutes Frakturrisiko bei Osteoporose

Das Gesamtfrakturrisiko hängt von den oben aufgeführten Einzelrisikofaktoren ab. Unter diesen Risikofaktoren haben Alter, Knochendichte und prävalente Wirbelkörperfrakturen in Bezug auf ihren unabhängigen Beitrag zum Gesamtfrakturrisiko den größten Einfluss und sind hinsichtlich ihrer Interaktionen am besten untersucht.

Dieses Kapitel beschreibt quantitativ das absolute Frakturrisiko in Abhängigkeit von diesen Risikofaktoren. Für die Erarbeitung der Modellrechnungen ist es notwendig, die Knochendichtemessung einzubeziehen. Eine ausführlichere Darstellung der Knochendichtemessung als Risikofaktor erfolgt erst im Kapitel 4.4 „Bestandteile der Basisdiagnostik“.

Die übrigen Risikofaktoren werden als für die Allgemeinbevölkerung typisch angenommen. Es wird also in diesen Rechnungen davon ausgegangen, dass die Patienten keine zusätzlichen klinischen Risikofaktoren haben (aufgrund der inkonsistenten Datenlage, was die Risikoeinflüsse der meisten klinischen Risikofaktoren anbelangt). Liegen solche Risiken zusätzlich vor, so ist das Frakturrisiko entsprechend zu erhöhen. Zur Abschätzung des absoluten Risikos musste mangels veröffentlichter deutscher Daten zur Inzidenz von Frakturen teilweise auf Frakturdaten der Schweiz und der Niederlande (Rotterdam-Studie), auf die Daten der „European Prospective Osteoporosis Study“ (EPOS), an der auch deutsche Zentren beteiligt waren, und, in wenigen Aspekten, der USA zurückgegriffen werden.

4.1.14.1 Absolutes Wirbelkörperfrakturrisiko

Einfluss des Alters

Das durchschnittliche 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko für Frauen im Alter von 70 Jahren liegt bei etwa 17%, für Männer bei etwa 8%. Es verdoppelt sich bis zum Alter von 80 Jahren bei Frauen etwa alle 8,5 Jahre, bei Männern etwa alle 12 Jahre, danach verlangsamt sich der Anstieg aufgrund der abnehmenden Lebenserwartung (Empfehlungsgrad B für Frauen und Männer).

In der Rotterdam-Studie betrug die Rate an Frauen mit einer inzidenten Wirbelkörperfraktur (nicht die Rate der Anzahl der inzidenten Wirbelkörperfrakturen) 10,4 pro 1 000 Patientenjahre bei einem Durchschnittsalter von 65,5 Jahren und einer Follow-up-Zeit von 6,3 Jahren (de Laet et al. 2002).

In der EPOS-Studie betrug die Inzidenzrate (Kriterium 15%ige Wirbelkörperhöhenreduktion) für Frauen im Durchschnittsalter von 62,2 Jahren, ermittelt über eine Follow-up-Zeit von 3,8 Jahren, 10,7 pro 1 000 Patientenjahre; in den westeuropäischen Ländern, unter die auch Deutschland in der Studie gruppiert wurde, lag sie bei 10,2 pro 1 000 Patientenjahre (EPOS 2002).

In der US-amerikanischen SOF-Studie hingegen betrug die Inzidenzrate bei Frauen im Durchschnittsalter von 70,0 Jahren und einer Follow-up-Zeit von 3,7 Jahren lediglich 5,4 pro 1 000 Patientenjahre (Black et al. 1999b).

Ein Vergleich dieser Raten ist schwierig, da die Definition von inzidenten Wirbelkörperfrakturen variiert. Alle zitierten Untersuchungen verwendeten jedoch eine morphometrische Frakturanalyse. Unterschiedliche morphometrische Verfahren ergeben nach Black et al. (1999a) relativ ähnliche Ergebnisse, aber die Inzidenzraten könnten doch variieren. Für eine semiquantitative oder qualitative radiologische Diagnostik der Wirbelkörperinzidenz gibt es wenige Daten. In der EPOS-Studie wurde für die gewählte radiologische Analyse im Vergleich zu der gewählten morphometrischen Analyse im Mittel eine etwas höhere Inzidenzrate ermittelt: 12,1 im Vergleich zu 10,7 pro 1 000 Patientenjahre (EPOS 2002).

Nur wenige Studien haben die alterbedingte Veränderung der Inzidenzrate analysiert. Für die US-amerikanische SOF-Studie zeigen die veröffentlichten Kurven eine Verdoppelung des 5-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisikos etwa alle 14 Jahre (Cummings et al. 2002). Anhand der Daten der EPOS-Studie kann, unter Annahme eines exponentiellen Anstiegs, eine Verdoppelungszeit von 8,4 Jahren errechnet werden (EPOS 2002). Für die Rotterdam-Studie ist die Altersabhängigkeit nur für die Rate an inzidenten Wirbelkörperfrakturen angegeben. Nimmt man an, dass diese der Rate an Frauen mit inzidenten Wirbelkörperfrakturen entspricht, so errechnet sich die Verdoppelungszeit hier, unter Annahme eines exponentiellen Anstiegs, zu praktisch identischen Werten (van der Klift et al. 2002).

Unter Einrechnung der hier zusammengestellten Altersabhängigkeiten ergeben sich für die 3 Studien und Frauen im Alter von 70 Jahren ohne Abgleich der unterschiedlichen Follow-up-Zeiten die Raten von 14,8 (EPOS), 15,1 (Rotterdam) und 14,6 (SOF) pro 1 000 Patientenjahre.

Da für die Rotterdam-Studie auch Frakturinzidenzzahlen in Verbindung mit Knochendichte und prävalentem Frakturstatus berichtet wurden und die Follow-up-Zeiten näher als bei EPOS an dem hier zu berechnendem 10-Jahres-Frakturrisiko liegen, wurden diese Daten im Folgenden zur Abschätzung des deutschen absoluten Frakturrisikos (FR) verwendet.

Für die hier modellierten deutschen Frakturdaten wurde von einer Inzidenzrate im Alter von 70 Jahren von 15,1 pro 1 000 Patientenjahre (van der Klift et al. 2002) gemäß der Rotterdam-Studie und einem exponentiellen Anstieg mit einer Verdoppelungszeit von 8,4 Jahren ausgegangen. Der Einfluss der Überlebensrate (ÜLR) (Daten laut Sterbetafel 2002–2004 des Statistischen Bundesamtes; http://www.destatis.de/themen/d/thm_bevoelk.php) wurde folgendermaßen modelliert:

$$FR(\text{Alter}) = FR_{p.a.}(\text{Alter}) + FR_{p.a.}(\text{Alter} + 1) \times \ddot{U}LR(\text{Alter}) + FR_{p.a.}(\text{Alter} + 2) \times \ddot{U}LR(\text{Alter}) \times \ddot{U}LR(\text{Alter} + 1) + \dots$$

Um das 10-Jahres-Frakturrisiko aus der nur über 6,3 Jahre durchgeführten Rotterdam-Studie zu ermitteln, und unter der Annahme, dass dieses Risiko in den Niederlanden und in Deutschland ähnlich ist, rechnet man aus den Rotterdam-Daten zunächst die Überlebensrate heraus. Daraus kann eine 1-Jahres-Frakturrate bestimmt

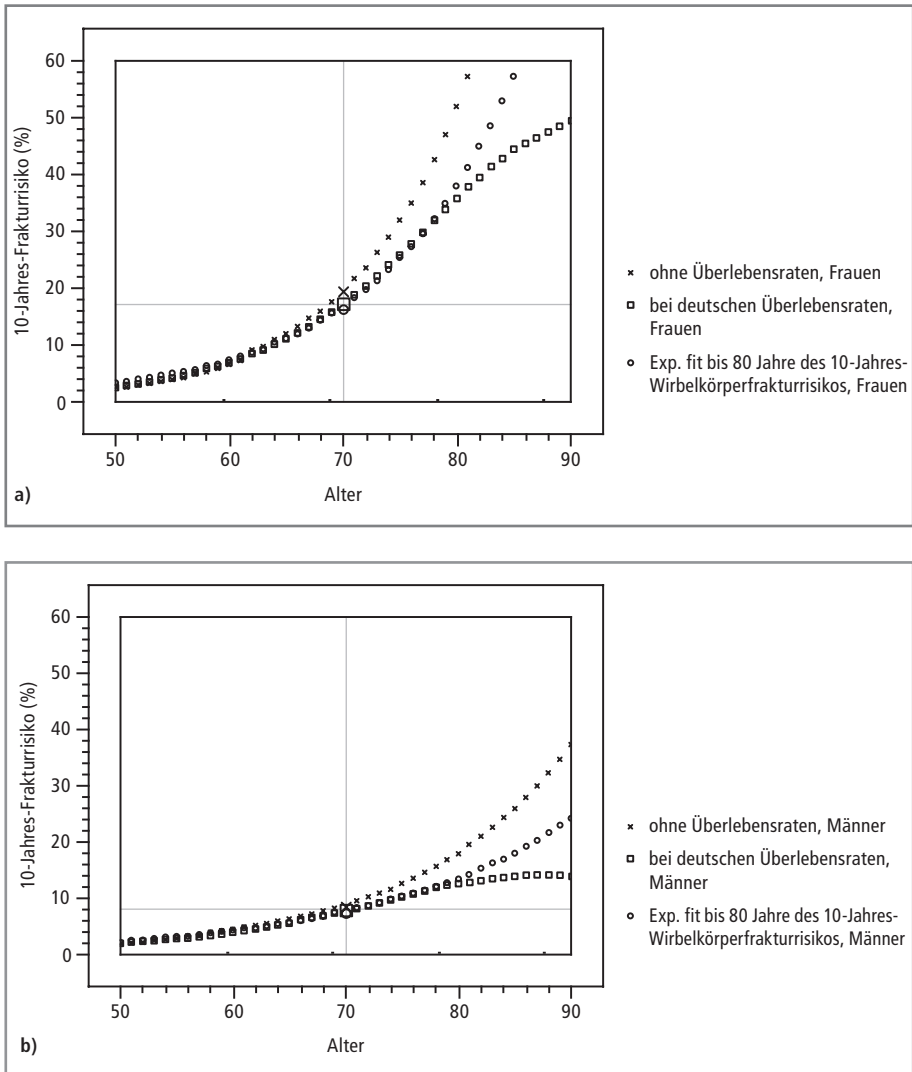


Abbildung 1 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiken. Ausgangspunkt sind die Frakturrisiken aus der Rotterdam-Studie und der EPOS-Studie, die auf ein 10-Jahres-Risiko hochgerechnet wurden. Die Einbeziehung der deutschen Überlebensraten führte zu den modifizierten Kurven, die ein mortalitätsassoziiertes Abflachen zeigen. Für Frauen liegt das 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko im Alter von 70 Jahren bei 17,4 % (a), für Männer bei 8,0 % (b). Für numerische Abschätzungen kann der Altersverlauf bis zu 80 Jahren durch abgeflachte monosexponentielle Kurven recht gut beschrieben werden.

werden, die dann auf eine 10-Jahres-Frakturnrate ohne Überlebensratenkorrektur hochgerechnet werden kann. Fittet man diese Beziehung durch eine monoexponentielle Kurve, so ergibt sich für das 10-Jahres-Frakturnrisiko von **Frauen** ohne Einrechnung der Überlebensrate (vgl. Abb. 1a):

$$10\text{-Jahres-Wirbelkörperfrakturnrisiko (ohne ÜLR)} = 19,5\% \times e^{0,098 (\text{Alter} - 10)}$$

Unter Einbeziehung der deutschen Überlebenszeiten ergibt sich für die Normalbevölkerung die ebenfalls in Abbildung 1a dargestellte Kurve. Das durchschnittliche 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturnrisiko für Frauen von 70 Jahren liegt bei 17,4%.

Bis zum Alter von 80 Jahren lässt sich diese Kurve recht gut durch eine monoexponentielle Beziehung annähern, die durch folgende Kurve beschrieben wird (vgl. Abb. 1a):

$$10\text{-Jahres-Wirbelkörperfrakturnrisiko (Normalbevölkerung)} = 16,8\% \times e^{0,082 (\text{Alter} - 70)}$$

Das durchschnittliche 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturnrisiko für Frauen im Alter von 70 Jahren liegt in dieser Näherung bei 16,8%. Es verdoppelt sich bis zum Alter von 80 Jahren in etwa alle 8,5 Jahre, wobei für Frauen über 80 Jahre die reduzierte Lebenserwartung zu einer Abflachung der Kurve führt. (Die Daten in diesem Alterssegment sind beschränkt, sodass die relative Stärke von altersbedingter Wirbelkörperfrakturnrisikorate zu Mortalität nur schwer abzuschätzen ist. So ist es nicht klar, ob es nur zu einer Abflachung der Kurve oder sogar zu einem Rückgang in sehr hohem Lebensalter über 85 Jahren kommt.)

Für **Männer** ergibt sich anhand der Rotterdam-Daten in einer analogen Rechnung eine geringere Frakturnrate, die auch durch andere Überlebensraten beeinflusst wird. Mit einer monoexponentiellen Kurve gefittet, ergibt sich für das 10-Jahres-Frakturnrisiko ohne Einrechnung der Überlebensrate (vgl. Abb. 1b):

$$10\text{-Jahres-Wirbelkörperfrakturnrisiko (ohne ÜLR)} = 8,9\% \times e^{0,072 (\text{Alter} - 70)}$$

Unter Einbeziehung der deutschen Überlebenszeiten ergibt sich zum Schluss für die Normalbevölkerung die in Abbildung 1b dargestellte Kurve. Das durchschnittliche 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturnrisiko für Männer im Alter von 70 Jahren liegt bei 8,0%.

Bis zum Alter von 80 Jahren lässt sich diese Kurve recht gut durch eine monoexponentielle Beziehung annähern, die durch folgende Kurve beschrieben wird (vgl. Abb. 1b):

$$10\text{-Jahres-Wirbelkörperfrakturnrisiko (Normalbevölkerung)} = 7,6\% \times e^{0,058 (\text{Alter} - 70)}$$

Einfluss der Knochendichte

Das 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturnrisiko bei minimalem T-Score an Wirbelsäule und Gesamtfemur von -2,5 beträgt im Alter von 70 Jahren für Frauen etwa 26%. Es steigt bis zum Alter von 80 Jahren auf etwa 42%, danach verlangsamt sich der Anstieg aufgrund der abnehmenden Lebenserwartung (Empfehlungsgrad B).

Der Risikogradient von Wirbelkörperfrakturen in Abhängigkeit von der Knochendichte ist in vielen Studien untersucht worden. Nachfolgende Daten beruhen auf Analysen an Frauen. Aufgrund von Untersuchungen der Rotterdam- und anderer Studien sollten die

Zusammenhänge aber für Männer ähnlich sein, wie weiter unten beschrieben wird. Nach der neuesten Metaanalyse liegt er für eine Knochendichtemessung am Gesamtfemur bei einem standardisierten altersadjustierten Risikoverhältnis (sRR [standardized risk ratios]) von 1,9 pro STD_{pop} (Populationsstandardabweichung) (Cummings et al. 2002). Der Wert von 1,9 ist altersadjustiert; in der Rotterdam-Studie ist er selbst bei Adjustierung für prävalente Wirbelkörperfrakturen nicht vermindert, weshalb hier in den multivariaten Modellen mit und ohne Einschluss eines Wirbelkörperprävalenzrisikofaktors von diesem Wert ausgegangen wird. Für Berechnungen von relativen Risiken *individueller* Patienten im Vergleich zum Durchschnittswert des Risikos einer Gruppe muss allerdings der in Tabelle 15 zusammengestellte Korrekturfaktor eingesetzt werden. STD_{pop} beträgt nach den NHANES-Daten im Alter von 20–40 Jahren $0,126 \text{ g/cm}^2$ in Hologic-Einheiten; umgerechnet in GE-Lunar-Einheiten ergibt dies $0,161 \text{ g/cm}^2$ (Hanson 1997). Für eine Berechnung des Einflusses der Knochendichte wird davon ausgegangen, dass diese in Deutschland eher auf dem Niveau der Niederlande (Rotterdam-Studie) als dem der USA liegt; deutsche oder Schweizer Daten liegen hier nicht vor, vorläufige Daten der OPUS-Studie (Gluer et al. 2004) zeigen aber, dass die Knochendichte in Deutschland, Frankreich und Großbritannien im Alter höher als in den USA ist (gemäß NHANES-Studie) – wie dies auch für die Niederlande in der Rotterdam-Studie berichtet wurde. Um die Knochendichte-assoziierte Modulation der Frakturrate in Gesamtfemur-T-Scores ausdrücken zu können (die für die Rotterdam-Studie nicht berichtet wurde), muss auf die Beziehungen zwischen Schenkelhals und Gesamtfemur Bezug genommen werden, wie sie im Rahmen der Veröffentlichung der NHANES-Daten publiziert wurden. NHANES-Daten wurden auch für die Darstellung der T- und Z-Scores der Rotterdamer Population verwendet. Da weiterhin die Gerätehersteller ihre Scores ebenfalls auf NHANES beziehen, wird somit eine Basis geschaffen, Patientendaten, wie sie auf den kommerziellen DXA-Geräten berechnet werden, direkt für die Berechnung des absoluten Frakturrisikos heranzuziehen. Für die Rotterdam-Studie ergibt sich folgende Abschätzung.

■ **Durchschnittliche Populationswerte der Knochendichte im Alter von 70 Jahren, ausgedrückt in Gesamtfemur-T-Scores nach NHANES.** Der mittlere Knochenmineraldichte-(BMD [Bone mineral density])Wert am Femurhals lag für Frauen der Rotterdam-Studie im Alter von 70 Jahren bei $0,801 \text{ g/cm}^2$ (de Laet et al. 1998). Dieser in GE-Lunar-Einheiten gemessene Wert entspricht in Hologic-Einheiten einem Wert von $0,662 \text{ g/cm}^2$. Bei einem Knochenspitzenwert im Alter von 20–40 Jahren von $0,842 \text{ g/cm}^2$ und einer STD_{pop} von $0,120 \text{ g/cm}^2$ errechnet sich für den Femurhals also ein T-Score von $-1,5$. Nach NHANES lässt sich dieser Wert gemäß

$$T\text{-Score}_{\text{Gesamtfemur}} = 1,09 \times T\text{-Score}_{\text{Femurhals}} + 0,36$$

(Looker et al. 1998) in einen T-Score Gesamtfemur umrechnen. Für Frauen der Rotterdam-Studie im Alter von 70 Jahren ergibt sich nach NHANES also ein T-Score am Gesamtfemur von $-1,28$ (entsprechend einem Knochendichtemesswert von $0,776 \text{ g/cm}^2$ in Hologic-Einheiten).

Für Amerikanerinnen liegt nach NHANES der Normalwert der Gesamtfemur-Knochendichtemessung im Alter von 70 Jahren bei $0,762 \text{ g/cm}^2$, entsprechend einem T-Score von $-1,39$.

Mit anderen Worten: Die Knochendichte ist in den Niederlanden (und, so wird hier angenommen, auch in Deutschland) im Alter etwas höher als in den Vereinigten Staaten.

■ **Durchschnittliche Populationswerte im Vergleich zu $T = -2,5$.** Bei einem altersnormalen Rotterdamer Gesamtfemurwert ($Z_{\text{Rotterdam}} = 0$) von $-1,28$ für Frauen im Alter von 70 Jahren liegt die T-Score-Schwelle von $-2,5$ um $-1,22$ tiefer als der T-Score von $Z_{\text{Rotterdam}} = 0$ in diesem Alter: $T = -2,5$ entspricht $Z_{\text{Rotterdam}} = -1,22$.

■ **Durchschnittliche Altersabhängigkeit der Knochendichte, ausgedrückt in T-Scores nach NHANES.** Altersabhängig verändert sich die Knochendichte am Femurhals in der Rotterdam-Studie gemäß $0,929 - 0,00381 \text{ g/cm}^2 \times \text{Alter}$ (in Hologic-Einheiten) (de Laet et al. 1998). Aus der Knochendichte lässt sich der T-Score für den Femurhals nach Looker et al. (1998) über

$$(\text{BMD}_{\text{Femurhals}} - 0,8415 \text{ g/cm}^2) / 0,126 \text{ g/cm}^2$$

und hieraus über die im oben stehenden Abschnitt angegebene Formel der T-Scores des Gesamtfemurs berechnen. Hieraus ergibt sich für die Rotterdam-Daten, ausgedrückt in T-Scores der NHANES-Daten, folgende Alterabhängigkeit:

$$\text{T-Score}_{\text{Gesamtfemur}} (\text{NHANES}) = 1,16 - 0,0347 \times \text{Alter}$$

oder, bezogen auf das Alter von 70 Jahren,

$$\text{T-Score}_{\text{Gesamtfemur}} (\text{NHANES}) = -1,28 - 0,0347 \times (\text{Alter} - 70)$$

Das US-amerikanische Kollektiv der NHANES-Studie zeigte hingegen einen höheren Ausgangspunkt nach der Menopause, verbunden mit einem steileren Abfall (ab 50 Jahre):

$$\text{T-Score}_{\text{Gesamtfemur}} (\text{NHANES}) = 2,376 - 0,0538 \times \text{Alter}$$

bzw.

$$\text{T-Score}_{\text{Gesamtfemur}} (\text{NHANES}) = -1,39 - 0,0538 \times (\text{Alter} - 70)$$

Einfluss des Alters und der Knochendichte auf das Frakturrisiko

Bei einem standardisierten Frakturrisikogradienten von 1,9 pro STD_{Pop} kann damit der Knochendichtebeitrag zum 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko wie folgt dargestellt werden.

■ **Für Frauen mit einem T-Score am Gesamtfemur von $-2,5$, berechnet nach NHANES-III-Referenzdaten:**

$$\text{Frakturrisiko} (T_{\text{NHANES}} = -2,5) = \text{Frakturrisiko (Normalbevölkerung)} \times 1,9^{0,9 - 0,0347 (\text{Alter} - 70)}$$

bzw.

$$\text{Frakturrisiko (T}_{\text{NHANES}} = -2,5) = \text{Frakturrisiko (Z}_{\text{Rotterdam}} = 0) \times 1,9^{1,22-0,0347 (\text{Alter} - 70)}$$

bzw. im Altersbereich bis 80 Jahre näherungsweise:

$$\text{Frakturrisiko (T}_{\text{NHANES}} = -2,5) = 16,8\% \times e^{0,082 (\text{Alter} - 70)} \times 1,9^{0,9-0,0347 (\text{Alter} - 70)}$$

Interpretation: Der T-Score von $-2,5$ nach NHANES liegt im Alter von 70 Jahren um 1,22 tiefer als der altersnormale Knochendichtewert (in den Niederlanden bzw. Deutschland) und das damit assoziierte Wirbelkörperfrakturrisiko ist um den Faktor $1,9^{1,22} = 2,2$ höher als der Wert bei $Z_{\text{Rotterdam}} = 0$ bzw. bei $Z_{\text{NHANES}} = 0,11$. Benutzt man statt des Frakturrisikos bei $Z_{\text{Rotterdam}} = 0$ das Frakturrisiko der Normalbevölkerung als Referenz, so ist zu bedenken, dass das mittlere Frakturrisiko der Normalbevölkerung nicht gleich dem einer Person mit $Z_{\text{Rotterdam}} = 0$ ist. Es ist also ein Korrekturterm für Einzelpatienten-/Gruppenvergleiche einzuführen. Werte dieses Korrekturfaktors sind in Tabelle 16 (Kap. 4.3.1) angegeben; bei einem standardisierten Frakturrisikogradienten von 1,9 ergibt sich ein Korrekturfaktor von $-0,32$. Das Frakturrisiko ist also gegenüber dem altersnormalen Wert um den Faktor $1,9^{(1,22-0,32)} \approx 1,8$ erhöht. Mit jedem weiteren Lebensjahr verringert sich dieser Faktor um $1,9^{-0,0347}$, d. h. um den Faktor 0,98.

Das 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko bei einem T-Score_{Gesamtfemur} von $-2,5$ beträgt im Alter von 70 Jahren für Frauen 31,2%; es erhöht sich pro Lebensjahr um den Faktor $e^{0,082} \times 1,9^{-0,0347} = 1,062$. Bei einem T-Score_{Gesamtfemur} von $-2,2$ liegt es bei 25,7%; dies entspricht dem Risikoniveau bei einem minimalen T-Score an Wirbelsäule und Gesamtfemur von $-2,5$. Dabei wurden zur Berechnung die exakten Werte aus der Kurve in Abbildung 1 und nicht die gefitteten Werte benutzt.

(Anmerkung: Nimmt man an, dass Deutsche eine den Niederländern ähnliche Knochendichte-Referenzdaten-Kurve aufweisen, so würde das Niveau von $T = -2,5$ aufgrund des geringen altersassoziierten Abfalls des BMDs erst im Alter von über 100 Jahren erreicht werden, bei OPUS-Daten der beiden deutschen Zentren im Alter von 91 Jahren. Diese potentiellen Diskrepanzen spielen jedoch für die Beurteilung des Einzelpatienten keine Rolle, da für diesen der tatsächliche und von den Geräteherstellern in Bezug auf die NHANES-Daten berechnete Knochendichtewert für die Berechnung des Frakturrisikos verwendet wird.)

■ Für Frauen mit einem beliebigen T-Score am Gesamtfemur, berechnet nach NHANES-III-Referenzdaten, verallgemeinert sich die Formel zu:

$$\text{Frakturrisiko (T}_{\text{NHANES}}) = \text{Frakturrisiko (Z}_{\text{Rotterdam}} = 0) \times 1,9^{-(T + 1,28 + 0,0347 [\text{Alter} - 70])}$$

bzw.

$$\text{Frakturrisiko (T}_{\text{NHANES}}) = \text{Frakturrisiko (Normalbevölkerung)} \times 1,9^{-(T + 1,6 + 0,0347 [\text{Alter} - 70])}$$

bzw. im Altersbereich bis 80 Jahren näherungsweise:

$$\text{Frakturrisiko (T}_{\text{NHANES}}) = 16,8\% \times e^{0,082 (\text{Alter} - 70)} \times 1,9^{-(T + 1,6 + 0,0347 [\text{Alter} - 70])}$$

Interpretation: Das Wirbelkörperfrakturrisiko einer Frau, deren T-Score von $-2,5$ abweicht, erhöht sich im Alter von 70 Jahren pro T-Score um den Faktor 1,9. Altersab-

hängig nimmt das Frakturrisiko bei festem T-Score pro Lebensjahr um den Faktor $e^{0,082} \times 1,9^{-0,0347} = 1,062$, also 6,2 %, zu; dabei begründet sich der Faktor $e^{0,082} = 1,085$ aus dem jährlichen altersassoziierten Zuwachs des Wirbelkörperfrakturrisikos für Frauen unabhängig von der Knochendichte, wie er für Frauen der Rotterdam-Studie beobachtet wurde, während der Korrekturfaktor von $1,9^{-0,0347} = 0,98$ eine etwas geringere altersassoziierte Erhöhung des Frakturrisikos widerspiegelt, die mit der altersbedingten jährlichen Veränderung des Abstandes vom Rotterdamer Referenzkollektiv vom fixen T-Score von $-2,5$ zu erklären ist.

■ Für Frauen mit einem beliebigen Z-Score am Gesamtfemur (berechnet nach NHANES-III-Referenzdaten) kann man mittels des normalen Altersabfalls, wie er für die NHANES-Population beschrieben wurde, also $T = -1,39 - 0,0538 \times (\text{Alter} - 70)$, den diesem Z-Score laut NHANES entsprechenden T-Score errechnen:

$$\text{T-Score}_{\text{NHANES}}(Z) = -1,39 - 0,0538 \times \text{Alter} + \text{Z-Score}_{\text{NHANES}}$$

Setzt man in den obigen Gleichungen für T diese Beziehung ein, berechnet sich das Frakturrisiko zu:

$$\text{Frakturrisiko}(Z_{\text{NHANES}}) = \text{Frakturrisiko}(\text{Normalbevölkerung}) \times 1,9^{-(Z + 0,21 - 0,019 [\text{Alter} - 70])}$$

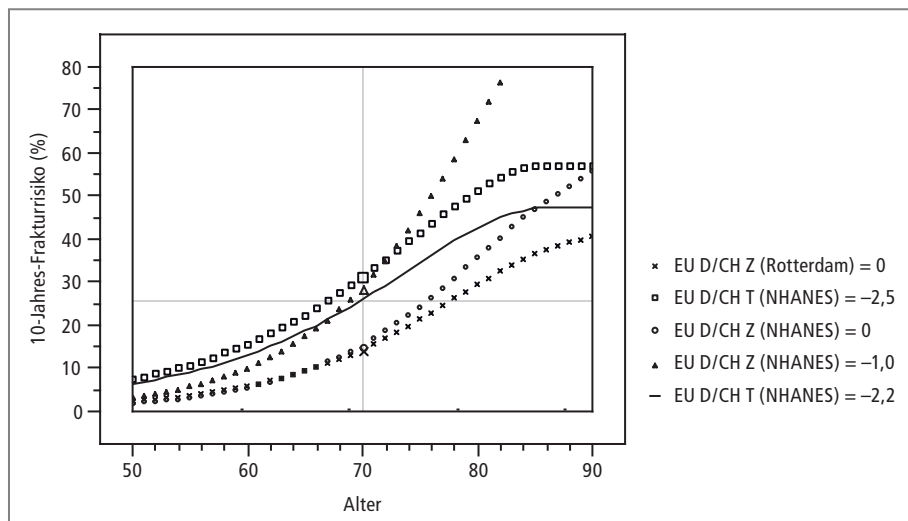


Abbildung 2 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko für fünf Szenarien: $Z = 0$, d. h. mit Knochendichte im Durchschnitt der Normalbevölkerung gemäß Rotterdam-Studie bzw. NHANES-III-Daten, dazu $Z = -1$, $T = -2,5$ und $T = -2,2$ gemäß NHANES-III-Daten, alle bezogen auf das Gesamtfemur-Messergebnis. Letztere Kurve ist risikoäquivalent zur bisherigen Interventionsschwelle von $T < -2,5$ für das Minimum aus Wirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregionen; im Alter von 70 Jahren liegt hier das Wirbelkörperfrakturrisiko bei etwa 26 %, welches als altersunabhängige Schwelle eingezeichnet ist. Die T-Score-Kurven können auch für Männer verwendet werden, wenn deren Messergebnisse auf weibliche Normaldaten bezogen werden.

bzw. im Altersbereich bis 80 Jahre näherungsweise:

$$\text{Frakturrisiko } (Z_{\text{NHANES}}) = 16,8\% \times e^{0,082 (\text{Alter} - 70)} \times 1,9^{-(Z + 0,21 - 0,019 [\text{Alter} - 70])}$$

Interpretation: Eine Frau von 70 Jahren, die eine für Rotterdam normale Knochendichte aufweist, läge 0,11 STD_{Pop} über dem NHANES-Normalwert, hätte also einen $Z\text{-Score}_{\text{NHANES}}$ von +0,11. Würde das durchschnittliche Frakturrisiko bei der durchschnittlichen Knochendichte auftreten, so hätte sie das normale Wirbelkörperfrakturrisiko von 17,4% (bzw. 16,8% in der Näherung); aufgrund des Korrekturterms von 0,32 hat sie aber bei $Z = 0,11$ ein Frakturrisiko von $17,4\% \times 1,9^{-0,32} = 14,2\%$. Pro $Z\text{-Score}_{\text{NHANES}}$ -Abnahme um 1 erhöhte sich ihr Wirbelkörperfrakturrisiko bei gleichem Alter um den Faktor 1,9. Pro Jahr Alterszunahme erhöhte sich ihr Risiko um den Faktor $e^{0,082} \times 1,9^{0,019} = 1,099$, also um etwa 10%, wenn der $Z\text{-Score}$ gleich bliebe – gleich gemäß NHANES, was bedeutete, dass sie gegenüber dem Rotterdamer Kollektiv einen größeren Knochendichteverlust hätte, der ihr Risiko um den Faktor $1,9^{0,019} = 1,01$ erhöhte und zusätzlich den für Rotterdam normalen alterszunahmebedingten Risikozuwachs von $e^{0,082} = 1,085$ erlitt, insgesamt also eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,099 pro Lebensjahr. Fiele ihr Knochendichtewert nur um das für Rotterdam übliche Maß ab, so stiege der $Z\text{-Score}_{\text{NHANES}}$ an und ihr Risiko wäre um den Faktor 1,085 erhöht. Die errechneten Wirbelkörperfrakturrisiken sind in Abbildung 2 für verschiedene Szenarien dargestellt. Potenzielle Interaktionsterme wurden hier nicht mit einbezogen.

Geschlechtsabhängigkeit

Geht man wie die Repräsentanten der Rotterdam-Studie davon aus, dass das Frakturrisiko für Männer und Frauen bei gleichem Alter und gleicher absoluter Knochendichte praktisch identisch ist, so macht es Sinn, die Männer-Ergebnisse in Frauen-T-Scores auszudrücken. Somit lässt sich das Frakturrisiko für Männer wie für Frauen aus den T-Score-Kurven von Abbildung 2 ablesen.

Einfluss von prävalenten Wirbelkörperfrakturen

Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Wirbelkörperfrakturen vorliegen. Das relative Risiko gegenüber einer Durchschnittsperson gleichen Alters steigt um folgende multiplikative Faktoren ebenfalls an: vom Extremwert bei bekannter Abwesenheit von Wirbelkörperfrakturen von 0,8 über 0,9 im Alter von 55 Jahren (9% Prävalenz), 1,0 im Alter von 70 Jahren (18% Prävalenz) bis zu 1,3 im Alter von 85 Jahren (36% Prävalenz) bzw. 3,3 bei bekanntem Vorliegen von Wirbelkörperfrakturen.

Das anhand von Alter und Knochendichte abgeschätzte absolute Frakturrisiko wird durch das Vorliegen oder Nichtvorliegen von prävalenten Wirbelkörperfrakturen moduliert. Der Effekt wird nachfolgend für inzidente Wirbelkörperfrakturen errechnet. In der Rotterdam-Studie wurde ermittelt, um welchen Faktor sich das Risiko inzidenter Wirbelkörperfrakturen bei Vorliegen von prävalenten Wirbelkörperfrakturen erhöht (van der Klift et al. 2002). In der Gruppe der Frauen betrug die Inzidenzrate für Frauen mit einer inzidenten Wirbelkörperfraktur insgesamt 10,4 pro 1 000 Patientenhjahre; Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfraktur hatten eine Inzidenzrate von 7,8

pro 1 000 Patientenjahre, während die Rate bei Frauen mit prävalenter Wirbelkörperfraktur bei 41,5 pro 1 000 Patientenjahre lag. Das relative Risiko von Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen lag also im Vergleich zur Gesamtgruppe bei 0,75, während sich das Risiko der Frauen mit prävalenter Wirbelkörperfraktur um den Faktor 4 gegenüber der Gesamtgruppe erhöhte und im Vergleich zur Gruppe der Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen damit um den Faktor 5,3. Dieser Wert ist praktisch identisch zu dem in der SOF-Studie ermittelten relativen Risiko von 5,4 (Black et al. 1999b) (Evidenzgrad 1b). Die Autoren dort geben an, dass sich das relative Risiko bei Korrektur um Alters- und BMD-Effekte auf 4,1 reduziert. Führt man dieselbe Reduktion nun für die Rotterdam-Daten durch, so ergibt sich ein relatives Wirbelkörperfrakturrisiko bei Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Gesamtgruppe von 0,8, während das Risiko der Frauen mit prävalenter Wirbelkörperfraktur gegenüber der Gesamtgruppe um den Faktor 3,3 und im Vergleich zur Gruppe der Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen damit um den Faktor 4,0 erhöht ist. Diese Daten decken sich mit dem systematischen Review von Klotzbuecher et al. (2000) (Evidenzgrad 1a), in dem diese ein relatives Risiko von 4,4 angeben, welches sich bei Korrektur um die Knochendichte um etwa 20% vermindert.

Die vorstehenden Werte von Rotterdam- und SOF-Studie bezogen sich auf ein Kollektiv, das im Durchschnitt 70 Jahre alt war. Wenn mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit, eine Wirbelkörperfraktur zu haben, zunimmt, so verändert sich dadurch zwar nicht unbedingt das Risikoverhältnis von Frauen mit und ohne Frakturen (dies wäre ein weiterer Effekt, der noch nicht in das Modell einbezogen ist: Interaktion von Alter und Wirbelkörperfrakturstatus in Bezug auf Frakturprädiktion), aber das Verhältnis dieser beiden Gruppen zur Gruppe mit unbekanntem Wirbelkörperfrakturstatus verändert sich, denn letztere Gruppe ist im jungen Alter eher nahe der Gruppe ohne prävalente Frakturen, entfernt sich dann aber mit zunehmendem Alter. Basierend auf den Daten der EPOS-Studie (O'Neill et al. 1996), die von der Europäischen Kommission kompiliert wurden (Europäische Kommission 1999), steigt die Frakturprävalenz für Frauen in Deutschland von 7,3% im Alter von 50–54 Jahren auf 31,4% im Alter von 80–84 Jahren an. Dieser exponentielle Anstieg kann durch die Gleichung

$$\text{Wirbelkörperfrakturprävalenz} = 18,0\% \times e^{0,0460 (\text{Alter} - 70)}$$

beschrieben werden. In Verbindung mit den o. a. Risikoverhältnissen ist damit das durch prävalente Wirbelkörperfrakturen bedingte relative Risiko bei Unkenntnis des tatsächlichen Wirbelkörperfrakturstatus durch folgende Gleichung gegeben:

$$\text{RR}_{\text{Wirbelkörperfrakturprävalenz}} = 0,8\% \times e^{1,43 \times 0,18 \times e^{0,046 (\text{Alter} - 70)}}$$

Da mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit, dass Wirbelkörperfrakturen vorliegen, ansteigt, steigt das relative Risiko gegenüber einer Durchschnittsperson gleichen Alters um folgende multiplikative Faktoren ebenfalls an:

- vom Extremwert bei bekannter Abwesenheit von Wirbelkörperfrakturen von 0,8,
- über 0,9 im Alter von 55 Jahren (9% Prävalenz),
- 1,0 im Alter von 70 Jahren (18% Prävalenz),
- bis zu 1,3 im Alter von 85 Jahren (36% Prävalenz),
- bzw. 3,3 bei bekanntem Vorliegen von Wirbelkörperfrakturen.

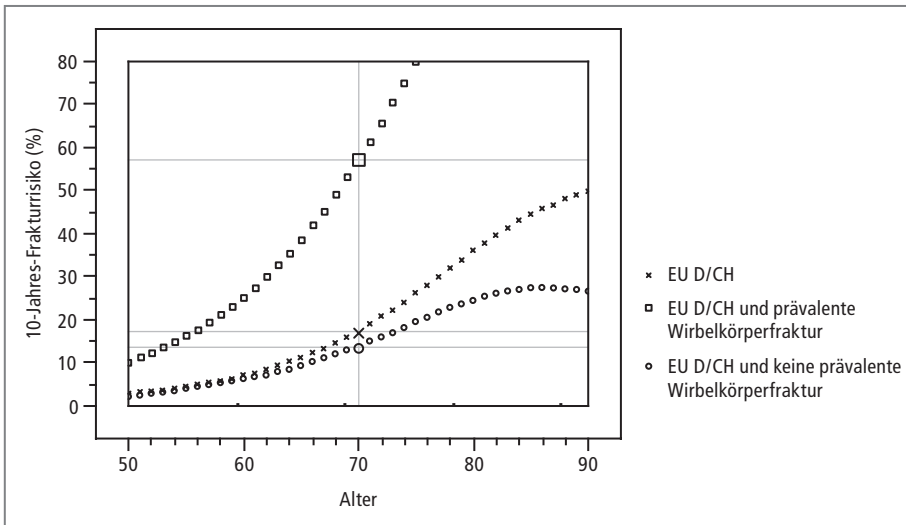


Abbildung 3 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko in Abhängigkeit von Alter und Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen: für Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen, mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen und bei nicht bekanntem Wirbelkörperfrakturstatus (Kurve der Allgemeinbevölkerung).

Diese Daten wurden mittels morphometrischer Vermessung von Wirbelkörperfrakturen erhoben. Leider liegen entsprechende Daten für semiquantitative Frakturdiagnostik nicht vor, wobei bekannt ist, dass die Methoden unterschiedliche Ergebnisse liefern können (Genant u. Jergas 2003; Genant et al. 1996). Insofern bezieht sich der hier in die Risikoberechnung eingearbeitete Risikobeitrag durch Wirbelkörperfrakturen lediglich auf morphometrisch analysierte Wirbelkörperfrakturen.

In Abbildung 3 wird die Altersabhängigkeit des 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisikos für Frauen dargestellt, bei denen prävalente Wirbelkörperfrakturen vorliegen, nicht vorliegen oder bei denen dies unbekannt ist und nur aufgrund ihres Alters abgeschätzt werden kann. Im Alter von 70 Jahren liegt das Wirbelkörperfrakturrisiko bei 57,2% gegenüber 17% in der Allgemeinbevölkerung.

Geschlechtsabhängigkeit

Für **Männer** wurde im Rahmen dieser Modellierung keine unabhängige literaturbasierte Berechnung vorgenommen, da die Anzahl der Studien gering und deren Fallzahlen unzureichend erschienen.

4.1.14.2 Absoluten Risiko für proximale Femurfrakturen

Einfluss des Alters

Das durchschnittliche 10-Jahres-Risiko für proximale Femurfrakturen für Frauen im Alter von 70 Jahren liegt bei etwa 5,8%, für Männer bei etwa 2,5%. Es verdoppelt sich bis zum Alter von 80 Jahren etwa alle 7 Jahre, bei Männern etwa alle 11 Jahre, danach verlangsamt sich der Anstieg aufgrund der abnehmenden Lebenserwartung (Empfehlungsgrad B für Frauen und Männer).

Für Hüftfrakturen konnten die Frakturinzidenzdaten des EU-Reports zur Osteoporose (Europäische Kommission 1999) zugrunde gelegt werden. Sie ergeben für Frauen im Alter von 70 Jahren eine Inzidenzrate von 3,5 pro 1 000 Patientenjahre, beruhend auf Schweizer Daten (Bacon et al. 1996). Rechnet man diese Werte ohne Einbeziehung der deutschen Überlebensraten auf ein 10-Jahres-Frakturrisiko hoch, so ergibt sich (mit einem Alter von 70 als Referenzalter) für Frauen die folgende exponentielle Kurve (vgl. Abb. 4a):

$$\text{Hüftfrakturrisiko Frauen (ohne ÜLR)} = 6,5\% \times e^{0,123 (\text{Alter} - 70)}$$

Unter Einbeziehung der deutschen Überlebensraten ergibt sich für die Normalbevölkerung die ebenfalls in Abbildung 4a dargestellte Kurve. Das durchschnittliche 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko für Frauen im Alter von 70 Jahren liegt bei 5,8%.

Bis zum Alter von 80 Jahren lässt sich diese Kurve recht gut durch eine monoexponentielle Beziehung annähern, die durch folgende Kurve beschrieben wird (vgl. Abb. 4a):

$$\text{10-Jahres-Hüftfrakturrisiko Frauen (Normalbevölkerung)} = 5,6\% \times e^{0,1 (\text{Alter} - 70)}$$

Das durchschnittliche 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko für Frauen im Alter von 70 Jahren liegt in dieser Näherung bei 5,6%. Es verdoppelt sich bis zum Alter von 80 Jahren in etwa alle 7 Jahre, wobei für Frauen über 80 Jahre die reduzierte Lebenserwartung zu einer Abflachung der Kurve und damit einer Verlängerung der Verdoppelungszeit auftritt. (Die Daten in diesem Alterssegment sind beschränkt, sodass die relative Stärke von altersbedingter Hüftfrakturrisikorate zu Mortalität nur schwer abzuschätzen ist; so ist nicht klar, ob es nur zu einer Abflachung der Kurve oder sogar zu einem Rückgang in sehr hohem Lebensalter über 85 Jahren kommt.)

Für **Männer** ergibt sich auf der Basis der Daten des EU-Reports im Alter von 70 Jahren eine Inzidenzrate von 2 pro 1 000 Patientenjahre, beruhend auf Schweizer Daten (Bacon et al. 1996). Rechnet man diese Werte ohne Einbeziehung der deutschen Überlebensrate auf ein 10-Jahres-Frakturrisiko hoch, so ergibt sich (mit einem Alter von 70 als Referenzalter) die exponentielle Kurve (vgl. Abb. 4b):

$$\text{Hüftfrakturrisiko Männer (ohne ÜLR)} = 3,0\% \times e^{0,085 (\text{Alter} - 70)}$$

Unter Einbeziehung der deutschen Überlebensrate ergibt sich für die Normalbevölkerung die ebenfalls in Abbildung 4b dargestellte Kurve. Das durchschnittliche 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko für Männer im Alter von 70 Jahren liegt bei 2,5%.

Bis zum Alter von 80 Jahren lässt sich diese Kurve recht gut durch eine monoexponentielle Beziehung annähern, die durch folgende Kurve beschreiben wird (s. Abb. 4b):

$$\text{10-Jahres-Hüftfrakturrisiko Männer (Normalbevölkerung)} = 2,4\% \times e^{0,064 (\text{Alter} - 70)}$$

Das durchschnittliche 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko für Männer im Alter von 70 Jahren liegt in dieser Näherung bei 2,4%. Es verdoppelt sich bis zum Alter von 80 Jahren in etwa alle 11 Jahre, danach führt die reduzierte Lebenserwartung zu einem Abflachen der Kurve.

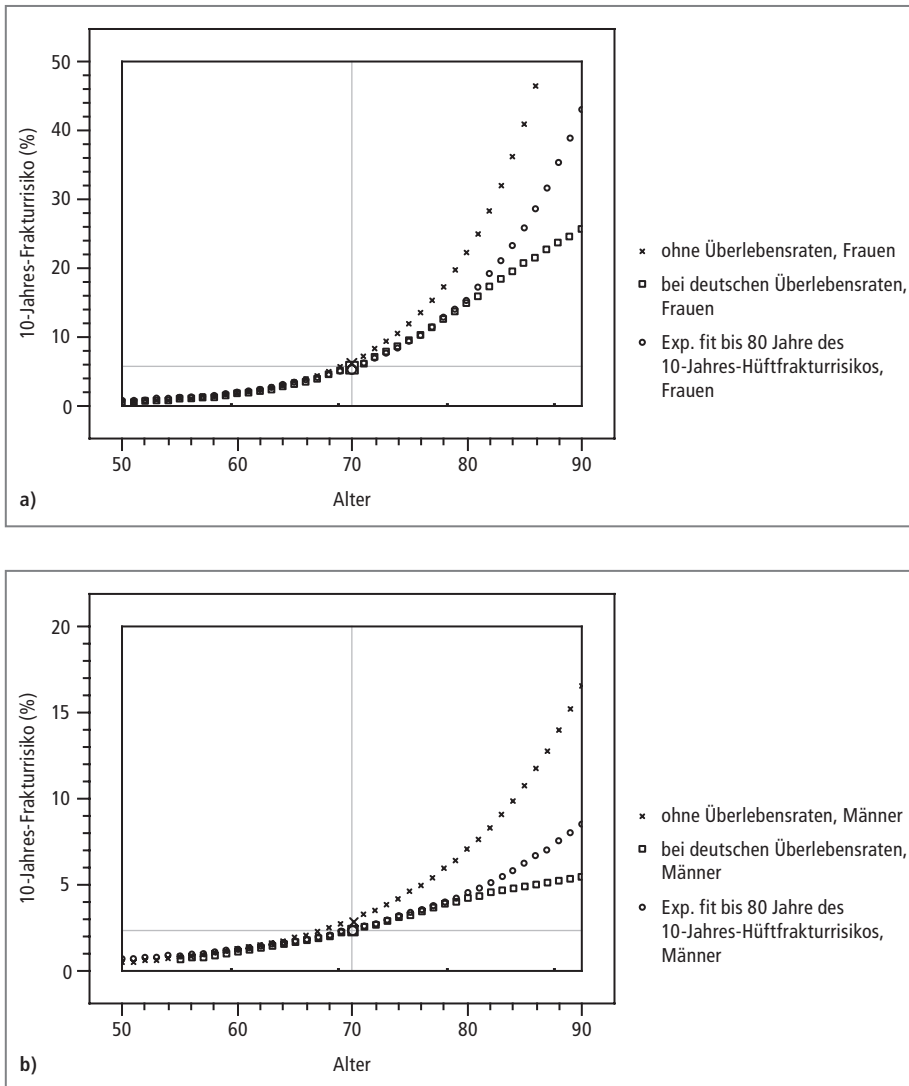


Abbildung 4 10-Jahres-Hüftfrakturrisikokurven. Ausgangspunkt sind von der EU publizierte Hüftfrakturrisikokurven, die auf ein 10-Jahres-Risiko hochgerechnet wurden. Die Einbeziehung der deutschen Überlebensraten führte zu der modifizierten Kurve, die ein mortalitätsassoziiertes Abflachen zeigt. Für Frauen liegt das 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko im Alter von 70 Jahren bei 5,8 % (a), für Männer bei 2,5 % (b). Für numerische Abschätzungen kann der Altersverlauf bis zu 80 Jahren durch entsprechend abgeflachte monoexponentielle Kurven recht gut beschrieben werden.

Die den hier ermittelten Daten entsprechende Inzidenzrate für 70-jährige Frauen in den Niederlanden lag laut EU-Report in einer ähnlichen Größenordnung, und zwar bei 3,2 anstelle von 3,5 pro 1 000 Patientenjahren (Europäische Kommission 1999), basierend auf Daten von de Laet et al. (1996; 1997; 2002). Für die US-amerikanische SOF-Studie wird bei einem Durchschnittsalter von 70 Jahren eine 10-Jahres-Rate von

6,2% berichtet (Black et al. 1999b), wobei der Wert über 8,3 Jahre ermittelt wurde und der 10-Jahres-Wert aufgrund des alterassozierten Anstiegs der Inzidenz somit etwas über 6,2% liegen dürfte. Die 5-Jahres-Inzidenz verdoppelt sich nach der SOF-Studie etwa alle 9 Jahre (Cummings et al. 2002). Insgesamt sind die Hüftfrakturraten dieser Studien also recht konsistent.

Einfluss der Knochendichte

Das 10-Jahres-Risiko für proximale Femurfrakturen bei minimalen T-Score an Wirbelsäule und Gesamtfemur von $-2,5$ beträgt im Alter von 70 Jahren für Frauen etwa 7,3%; es steigt bis zum 80. Lebensjahr bis auf ca. 14%, danach verlangsamt sich der Anstieg aufgrund der abnehmenden Lebenserwartung (Empfehlungsgrad B).

Der Risikogradient von Hüftfrakturen in Abhängigkeit von der Knochendichte ist in vielen Studien untersucht worden. Nach den neuesten Metaanalysen liegt er für eine Knochendichtemessung am Gesamtfemur bei einem sRR von 2,4 pro STD_{Pop} (Cummings et al. 2002) bzw. altersabhängig abnehmend bei 70 Jahren bei 2,8 (Johnell et al. 2005). Für die Modellierung wurde hier von einem altersunabhängigen Risikogradienten von 2,6 ausgegangen. Unklar ist, ob und wie weit sich dieser Wert bei Adjustierung für prävalente Wirbelkörperfrakturen verringert; da die Risikokomponente prävalenter Wirbelkörperfrakturen für inzidente Hüftfrakturen (s. nachfolgender Abschnitt) jedoch deutlich kleiner ist als für inzidente Wirbelkörperfrakturen und sich selbst bei diesen der Risikogradient nicht wesentlich ändert (s. o.), ist auch für Hüftfrakturen keine wesentliche Abweichung vom Wert $\text{sRR} = 2,6$ zu erwarten und so wurde dieser Wert für alle Modelle angesetzt. Für Berechnungen von relativen Risiken *individueller* Patienten im Vergleich zum Durchschnittswert des Risikos einer *Gruppe* muss allerdings der in Tabelle 15 zusammengestellte Korrekturfaktor eingesetzt werden. Die Werte für STD_{Pop} sind oben in der Sektion zu Wirbelkörperfrakturen angegeben worden.

Einfluss des Alters und der Knochendichte auf das Frakturrisiko

Analog zum Wirbelkörperfrakturrisiko kann der Einfluss der Knochendichte auf das Risiko für Hüftfrakturen bestimmt werden. Es ergibt sich:

■ Für Frauen mit einem T-Score am Gesamtfemur von $-2,5$, berechnet nach NHANES-III-Referenzdaten:

$$\text{Frakturrisiko } (T_{\text{NHANES}} = -2,5) = \text{Frakturrisiko (Normalbevölkerung)} \times 2,6^{0,74 - 0,0347 (\text{Alter} - 70)}$$

bzw.

$$\text{Frakturrisiko } (T_{\text{NHANES}} = -2,5) = \text{Frakturrisiko } (Z_{\text{Rotterdam}} = 0) \times 2,6^{1,22 - 0,0347 (\text{Alter} - 70)}$$

bzw. im Altersbereich bis zu 80 Jahren näherungsweise:

$$\text{Frakturrisiko } (T_{\text{NHANES}} = -2,5) = 5,6\% \times e^{0,1 (\text{Alter} - 70)} \times 2,6^{0,74 - 0,0347 (\text{Alter} - 70)}$$

Interpretation: Der T-Score von $-2,5$ nach NHANES liegt im Alter von 70 Jahren um 1,22 tiefer als der altersnormale Knochendichtewert (in den Niederlanden bzw. Deutschland) und das damit assoziierte Hüftfrakturrisiko ist $2,6^{1,22} = 3,2$ -fach höher als der Wert bei $Z_{\text{Rotterdam}} = 0$ bzw. bei $Z_{\text{NHANES}} = 0,2$. Benutzt man das Frakturrisiko der Normalbevölkerung als Referenz, so ist zu bedenken, dass das mittlere Frakturrisiko der Normalbevölkerung nicht gleich dem einer Person mit $Z_{\text{Rotterdam}} = 0$ ist. Es ist also ein Korrekturterm für Einzelpatienten-/Gruppenvergleiche einzuführen. Werte dieses Korrekturfaktors sind in Tabelle 16 angegeben. Bei einem standardisierten Frakturrisikogradienten von 2,6 ergibt sich ein Korrekturfaktor von $-0,48$. Das Frakturrisiko ist also um den Faktor $2,6^{(1,22 - 0,48)} = 2,6^{0,74} = 2,0$ gegenüber dem altersnormalen Wert erhöht. Mit jedem weiteren Lebensjahr verringert sich dieser Faktor um $2,6^{-0,0347}$, also um den Faktor 0,97.

Das 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko bei einem T-Score von $-2,5$ beträgt im Alter von 70 Jahren für Frauen 11,7%; es erhöht sich um den Faktor $e^{0,1} \times 2,6^{-0,0347} = 1,07$ pro Lebensjahr. Bei einem Gesamtfemur-T-Score von $-2,0$ liegt es bei 7,3% – dies entspricht dem Risikoniveau bei einem minimalen T-Score an Wirbelsäule und Gesamtfemur von $-2,5$. Dabei wurden die exakten Werte aus der Kurve in Abbildung 4 und nicht die gefitteten Werte benutzt.

■ Für Frauen mit einem beliebigen T-Score am Gesamtfemur (berechnet nach NHANES-III-Referenzdaten) verallgemeinert sich die Formel zu:

$$\text{Frakturrisiko (T}_{\text{NHANES}}) = \text{Frakturrisiko (Z}_{\text{Rotterdam}} = 0) \times 2,6^{-(T + 1,28 + 0,0347 [\text{Alter} - 70])}$$

bzw.

$$\text{Frakturrisiko (T}_{\text{NHANES}}) = \text{Frakturrisiko (Normalbevölkerung)} \times 2,6^{-(T + 1,28 + 0,48 + 0,0347 [\text{Alter} - 70])}$$

bzw. im Altersbereich bis zu 80 Jahren näherungsweise:

$$\text{Frakturrisiko (T}_{\text{NHANES}}) = 5,6\% \times e^{0,1 (\text{Alter} - 70)} \times 2,6^{-(T + 1,28 + 0,48 + 0,0347 [\text{Alter} - 70])}$$

Interpretation: Das Hüftfrakturrisiko einer Frau, deren T-Score von $-2,5$ abweicht, erhöht sich im Alter von 70 Jahren pro T-Score um den Faktor 2,6. Altersabhängig nimmt das Frakturrisiko bei festem T-Score pro Lebensjahr um den Faktor $e^{0,1} \times 2,6^{-0,0347} = 1,07$, also 7%, zu; dabei rührt der Faktor $e^{0,1} = 1,11$ vom jährlichen altersassoziierten Zuwachs des Hüftfrakturrisikos für Frauen unabhängig von der Knochendichte her, wie er für Frauen der Rotterdam-Studie beobachtet wurde, während der Korrekturfaktor von $2,6^{-0,0347} = 0,97$ eine etwas geringere altersassoziierte Erhöhung des Frakturrisikos widerspiegelt, die mit der altersbedingten jährlichen Veränderung des Abstandes vom Rotterdam-Referenzkollektiv vom fixen T-Score von $-2,5$ zu erklären ist.

■ Für Frauen mit einem beliebigen Z-Score am Gesamtfemur (berechnet nach NHANES-III-Referenzdaten) kann man mittels des normalen Altersabfalls, wie er für die NHANES-Population beschrieben wurde, analog zum Wirbelkörperfrakturrisiko das Hüftfrakturrisiko berechnen:

$$\text{Frakturrisiko (Z}_{\text{NHANES}}) = \text{Frakturrisiko (Normalbevölkerung)} \times 2,6^{-(Z - 0,11 + 0,48 - 0,019 [\text{Alter} - 70])}$$

bzw. im Altersbereich bis 80 Jahren näherungsweise:

$$\text{Frakturrisiko (Z}_{\text{NHANES}}) = 5,6\% \times e^{0,1 (\text{Alter} - 70)} \times 2,6^{-(Z - 0,11 + 0,48 - 0,019 [\text{Alter} - 70])}$$

Interpretation: Eine 70-jährige Frau, die eine für Rotterdam normale Knochendichte aufweist, läge 0,11 STD_{Pop} über dem NHANES-Normalwert, hätte also einen Z-Score_{NHANES} von +0,11. Würde das durchschnittliche Frakturrisiko bei der durchschnittlichen Knochendichte auftreten, so hätte sie das normale Hüftfrakturrisiko von 5,8% (bzw. 5,6% in der Näherung); aufgrund des Korrekturterms von 0,48 hat sie aber bei $Z = +0,11$ ein Frakturrisiko von $5,8\% \times 2,6^{-0,48} = 3,6\%$. Pro Z-Score_{NHANES}-Abnahme um 1 erhöhte sich ihr Hüftfrakturrisiko bei gleichem Alter um den Faktor 2,6. Pro Jahr Alterszunahme erhöhte sich ihr Risiko um den Faktor $e^{0,1} \times 2,6^{0,019} = 1,125$, also 12,5%, wenn der Z-Score gleich bliebe – gleich gemäß NHANES, was bedeutete, dass sie gegenüber dem Rotterdamer Kollektiv einen größeren Knochendichteverlust hätte, der ihr Risiko um den Faktor $2,6^{0,019} = 1,02$ erhöhte, und zusätzlich den für Rotterdam normalen alterszunahmebedingten Risikozuwachs von $e^{0,1} = 1,11$ erlitt, insgesamt also eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,125 pro Lebensjahr. Fiele ihr Knochendichtewert nur um das für Rotterdam übliche Maß ab, so stiege der Z-Score_{NHANES} an und ihr Risiko wäre um den Faktor 1,11 erhöht.

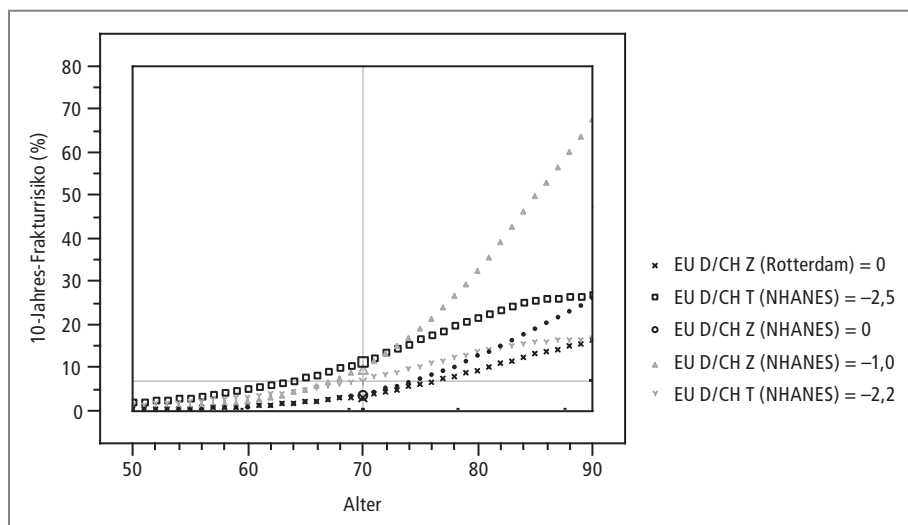


Abbildung 5 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko für fünf Szenarien: $Z = 0$, d. h. im Durchschnitt der Normalbevölkerung gemäß Rotterdam-Studie bzw. NHANES-III-Daten; dazu $Z = -1$, $T = -2,5$ und $T = -2,0$ gemäß NHANES-III-Daten, alle bezogen auf das Gesamtfemur-Messergebnis. Letztere Kurve ist risikoäquivalent zur bisherigen Interventionsschwelle von $T < -2,5$ für das Minimum aus Wirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregionen; im Alter von 70 Jahren liegt hier das Hüftfrakturrisiko bei 7,3%, welches als altersunabhängige Schwelle eingezeichnet ist. Die T-Score-Kurven können auch für Männer verwendet werden, wenn deren Messergebnisse auf weibliche Normaldaten bezogen werden.

Die errechneten Hüftfrakturrisiken sind in Abbildung 5 für verschiedene Szenarien dargestellt. Potenzielle Interaktionsterme wurden hier nicht mit einbezogen.

Geschlechtsabhängigkeit

Analog zu Wirbelkörperfrakturen kann das Hüftfrakturrisiko für Männer anhand der T-Score-Kurven für Frauen abgeschätzt werden, wobei die Messergebnisse der Männer dann in Bezug auf weibliche Normaldaten berechnet werden müssten.

Einfluss von prävalenten Wirbelkörperfrakturen

Analog zum Einfluss auf inzidente Wirbelkörperfrakturen kann die Modulation des basierend auf Alter und Knochendichte abgeschätzten Hüftfrakturrisiko durch den Status der prävalenten Wirbelkörperfrakturen ermittelt werden.

In ihrem systematischen Review ermitteln Klotzbuecher et al. (2000) ein relatives Risiko zwischen Frauen mit und ohne prävalenten Wirbelkörperfrakturen von 2,3 (2,0–2,8) (Evidenzgrad 1a). Für die Ermittlung des Einflusses der Korrektur um Knochendichte kann wieder auf die Veröffentlichungen der SOF-Studie zurückgegriffen werden. Hier reduzierte sich das alterskorrigierte relative Risiko von 2,2 (1,8–2,7) auf 1,9 (1,5–2,3) (Black et al. 1999b) (Evidenzgrad 1b). Diese Daten wurden für eine Korrektur um die Knochendichte am Calcaneus gewonnen, die Autoren geben aber an, dass sich für eine Korrektur um Gesamtfemurergebnisse keine substanziell anderen Werte ergaben (Black et al. 1999b). Unter Inrechnungstellung der leicht höheren Werte in der Metaanalyse von Klotzbuecher et al. (2000) wird somit hier ein relatives Risiko von 2,0 angesetzt. Wie bei der Prädiktion von inzidenten Wirbelkörperfrakturen muss davon ausgegangen werden, dass bei Frauen mit unbekanntem Wirbelkörperfrakturstatus eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, dass solche Frakturen vorliegen. In Analogie zum relativen Risiko für inzidente Wirbelkörperfrakturen wird im Altersmittel davon ausgegangen, dass das relative Hüftfrakturrisiko bei Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Gruppe mit unbekanntem Wirbelkörperfrakturstatus 0,9 beträgt, während das Risiko der Frauen mit prävalenter Wirbelkörperfraktur gegenüber dieser Gruppe um den Faktor 1,8 und im Vergleich zur Gruppe der Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen damit um den Faktor 2,0 erhöht ist.

Analog zur Situation bei inzidenten Wirbelkörperfrakturen kann in Verbindung mit den o. a. Risikoverhältnissen damit das durch prävalente Wirbelkörperfrakturen bedingte relative Risiko für inzidente Hüftfrakturen bei Unkenntnis des tatsächlichen Wirbelkörperfrakturstatus durch folgende Gleichung errechnet werden:

$$RR_{\text{Wirbelkörperfrakturprävalenz unbekannt}} = 0,9\% \times e^{0,70 \times 0,18 \times e^{0,046 (\text{Alter} - 70)}}$$

Da sich mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit, dass Wirbelkörperfrakturen vorliegen, erhöht, steigt das relative Risiko gegenüber einer Durchschnittsperson gleichen Alters ebenfalls an:

- vom Extremwert bei bekannter Abwesenheit von Wirbelkörperfrakturen von 0,9 über 0,95 im Alter von 55 Jahren (9% Prävalenz),
- 1 im Alter von 70 Jahren (18% Prävalenz),
- bis zu 1,14 im Alter von 85 Jahren (36% Prävalenz),
- bzw. 1,8 bei bekanntem Vorliegen von Wirbelkörperfrakturen.

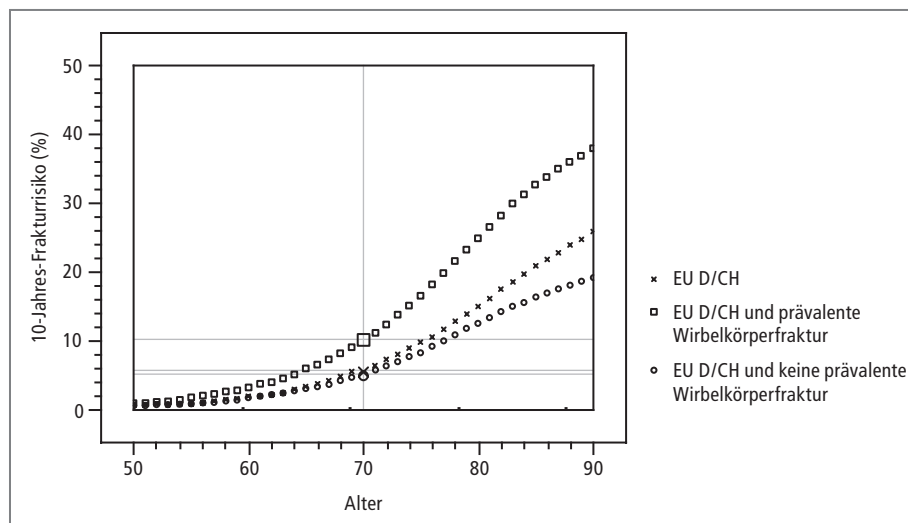


Abbildung 6 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko in Abhängigkeit von Alter und Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen: für Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen, mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen und bei nicht bekanntem Wirbelkörperfrakturstatus (Kurve der Allgemeinbevölkerung).

In Abbildung 6 wird die Altersabhängigkeit des 10-Jahres-Hüftfrakturrisikos für Frauen dargestellt, bei denen prävalente Wirbelkörperfrakturen vorliegen, nicht vorliegen oder bei denen dies unbekannt ist und nur aufgrund ihres Alters abgeschätzt werden kann. Im Alter von 70 Jahren liegt das Wirbelkörperfrakturrisiko bei 10,3% gegenüber 5,8% in der Allgemeinbevölkerung.

Geschlechtsabhängigkeit

Für **Männer** wurde im Rahmen dieser Modellierung keine unabhängige literaturbasierte Berechnung vorgenommen, da die Anzahl der Studien gering und deren Fallzahlen unzureichend erschienen.

4.1.14.3 Absolutes Gesamtfakturrisiko

Einfluss des Alters

Das durchschnittliche 10-Jahres-Frakturrisiko für Frauen im Alter von 70 Jahren liegt bei etwa 23%, bei Männern bei etwa 10,5%. Es verdoppelt sich bei Frauen bis zum Alter von 80 Jahren etwa alle 8 Jahre, bei Männern bis zum Alter von gut 70 Jahren alle 12 Jahre, danach verlangsamt sich der Anstieg aufgrund der abnehmenden Lebenserwartung (Empfehlungsgrad B).

Bei der Ermittlung des Gesamtfakturrisikos könnte ein Ansatz gewählt werden, bei dem das 10-Jahres-Risiko einer bestimmten Frakturart entsprechend ihrer Auswirkung auf Morbidität, Mortalität und Kosten gewichtet wird. So könnte eine Wirbelkörperfraktur mit 0,6 Hüftfrakturen gleichgesetzt werden (Kanis et al. 2004). Dies gestattete es, ein gewichtetes 10-Jahres-Frakturrisiko zu berechnen.

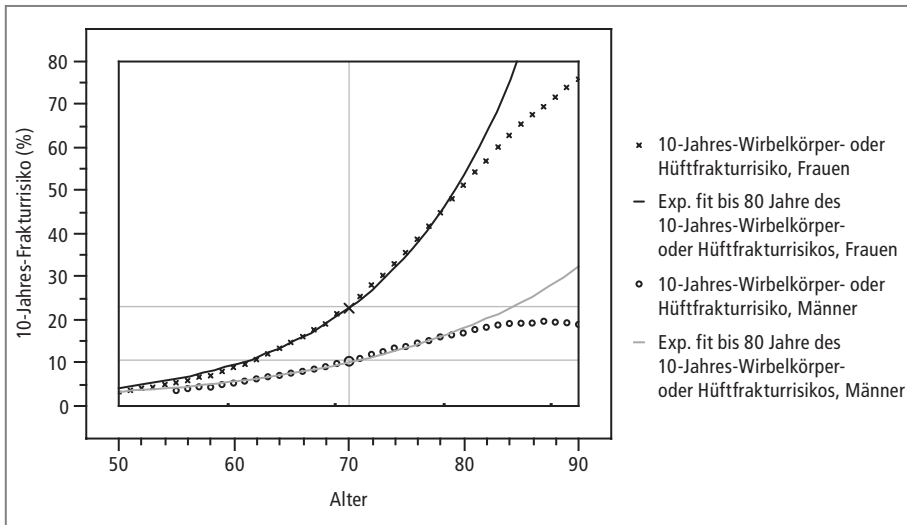


Abbildung 7 10-Jahres-Frakturrisiken in der Normalbevölkerung, berechnet aus dem Wirbelkörperfrakturrisiko plus dem Hüftfrakturrisiko. Es liegt im Alter von 70 Jahren für Frauen etwa bei 23%, für Männer bei gut 10%. Die Einbeziehung der Überlebensrate führt zum mortalitätsassoziierten Abflachen der Kurve. Für numerische Abschätzungen kann der Altersverlauf bis zu 80 Jahren durch eine entsprechend abgeflachte monoexponentielle Kurve recht gut beschrieben werden.

Die Datenlage für derartige Gewichtungsfaktoren ist allerdings beschränkt. Insofern wurde ein einfacherer Ansatz gewählt, in dem das Gesamtrisiko als Summe der Risiken für Wirbelkörper- plus Hüftfrakturen bestimmt wurde. Dies überschätzt einerseits die Bedeutung von Wirbelkörperfrakturen, aber andererseits werden alle sonstigen Frakturen ausgeklammert, von denen einige, beispielsweise Humerusfrakturen, eine erhebliche Krankheitslast mit sich bringen.

In der Normalbevölkerung beträgt das als Summe aus Wirbelkörper- und Hüftfrakturrisiko berechnete 10-Jahres-Frakturrisiko für **Frauen** im Alter von 70 Jahren 23,2% (17,4% + 5,8%). Bis zum Alter von 80 Jahren lässt sich diese Kurve recht gut durch eine monoexponentielle Beziehung annähern, die durch folgende Kurve beschrieben wird (Abb. 7):

$$\text{10-Jahres-Frakturrisiko Frauen (Normalbevölkerung)} = 22,5\% \times e^{0,086 (\text{Alter} - 70)}$$

Das durchschnittliche 10-Jahres-Frakturrisiko für Frauen im Alter von 70 Jahren liegt in dieser Näherung bei 22,5%. Es verdoppelt sich bis zum Alter von 80 Jahren in etwa alle 8 Jahre, wobei für Frauen über 80 Jahre die reduzierte Lebenserwartung zu einer Abflachung der Kurve und damit einer Verlängerung der Verdoppelungszeit führt. (Die Daten in diesem Alterssegment sind beschränkt, sodass die relative Stärke von altersbedingter Wirbelkörperfrakturrisikorate zu Mortalität nur schwer abzuschätzen ist; so ist nicht klar, ob es nur zu einer Abflachung der Kurve oder sogar zu einem Rückgang in sehr hohem Lebensalter über 85 Jahren kommt.)

Für Männer beträgt das aus Wirbelkörper- und Hüftfrakturen aufsummierte Gesamtrisiko in der Normalbevölkerung 10,5 % (8 % + 2,5 %). Bis zum Alter von 80 Jahren lässt sich die Altersentwicklung durch folgende Kurve beschreiben:

$$10\text{-Jahres-Frakturrisiko Männer (Normalbevölkerung)} = 10,1\% \times e^{0,058 (\text{Alter} - 70)}$$

Das durchschnittliche 10-Jahres-Frakturrisiko für Männer im Alter von 70 Jahren liegt in dieser Näherung bei etwa 10 %. Es verdoppelt sich etwa alle 12 Jahre, allerdings flacht die Kurve bereits zwischen 70 und 80 Jahren aufgrund der zurückgehenden Lebenserwartung ab.

Einfluss der Knochendichte

Wie weiter oben gezeigt wurde, entspricht der herkömmlichen Schwelle des minimalen T-Scores an Gesamtwirbelsäule und Gesamtfemur von $-2,5$ ein Gesamtfemur-T-Score von $-2,0$ in Bezug auf Hüftfrakturen und von $-2,2$ in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen, gemittelt also ein Gesamtfemur-T-Score von $-2,1$. An dieser Schwelle liegt das 10-Jahres-Frakturrisiko im Alter von 70 Jahren bei unbekanntem Wirbelkörperfrakturstatus bei 33 %. Bis zum Alter von 80 Jahren lässt sich die Altersabhängigkeit des Frakturrisikos durch eine monoexponentielle Kurve recht gut anpassen. Nach dieser Kurve verdoppelt sich das Risiko alle 11 Jahre.

Das 10-Jahres-Frakturrisiko bei minimalen T-Score an Wirbelsäule und Gesamtfemur von $-2,5$ im Alter von 70 Jahren bei unbekanntem Wirbelkörperfrakturstatus liegt bei etwa 33 %. Es verdoppelt sich bis zum Alter von 80 Jahren alle 11 Jahre, danach verlangsamt sich der Anstieg aufgrund der abnehmenden Lebenserwartung (Empfehlungsgrad B).

Die errechneten Frakturrisiken sind in Abbildung 8 für verschiedene Szenarien dargestellt. Potenzielle Interaktionsterme wurden hier nicht mit einbezogen.

Geschlechtsabhängigkeit

Geht man wie die Repräsentanten der Rotterdam-Studie davon aus, dass das Frakturrisiko für Männer und Frauen bei gleichem Alter und gleicher absoluter Knochendichte praktisch identisch ist, so macht es Sinn, wenn man das Frakturrisiko anhand des T-Scores errechnen will, die Männer-Ergebnisse in Frauen-T-Scores auszudrücken. Somit lässt sich das Frakturrisiko für Männer wie für Frauen aus den T-Score-Kurven von Abbildung 8 ablesen.

Einfluss von prävalenten Wirbelkörperfrakturen

Basierend auf den Ergebnissen des Einflusses von prävalenten Wirbelkörperfrakturen auf das Frakturrisiko für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen kann das Ergebnis auch für das Gesamtfrakturrisiko angegeben werden.

Abbildung 9 zeigt das 10-Jahres-Frakturrisiko für Frauen, bei denen prävalente Wirbelkörperfrakturen vorliegen, nicht vorliegen oder bei denen dies unbekannt ist und nur aufgrund ihres Alters abgeschätzt werden kann. Im Alter von 70 Jahren liegt das

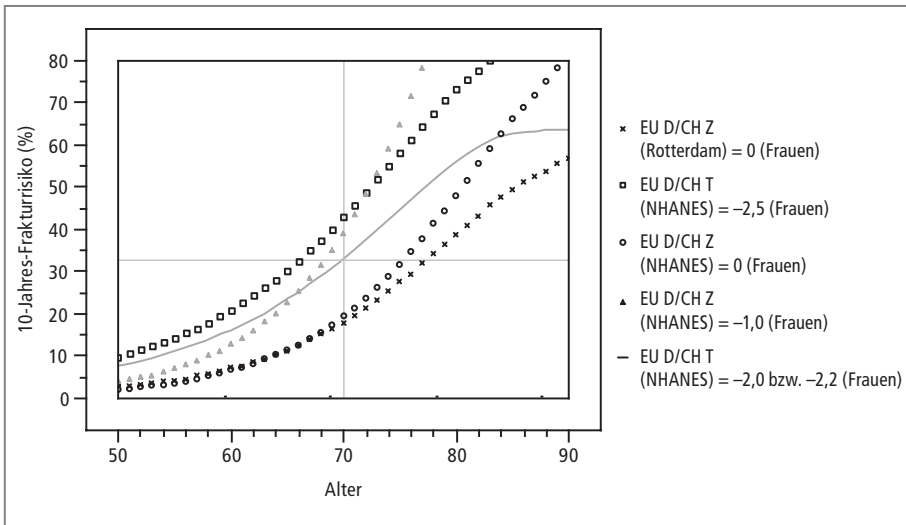


Abbildung 8 10-Jahres-Frakturrisiko für fünf Szenarien: $Z = 0$, d. h. im Durchschnitt der Normalbevölkerung gemäß Rotterdam-Studie bzw. NHANES-III-Daten; dazu $Z = -1$, $T = -2,5$ und $T = -2,0$ bzw. $-2,2$ (für Hüft- bzw. Wirbelkörperfrakturdaten) gemäß NHANES-III-Daten, alle bezogen auf das Gesamtfemur-Messergebnis. Letztere Kurve ist risikoäquivalent zur bisherigen Interventionschwelle von $T < -2,5$ für das Minimum aus Wirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregionen; im Alter von 70 Jahren liegt hier das Frakturrisiko bei etwa 33%, welches als altersunabhängige Schwelle eingezeichnet ist.

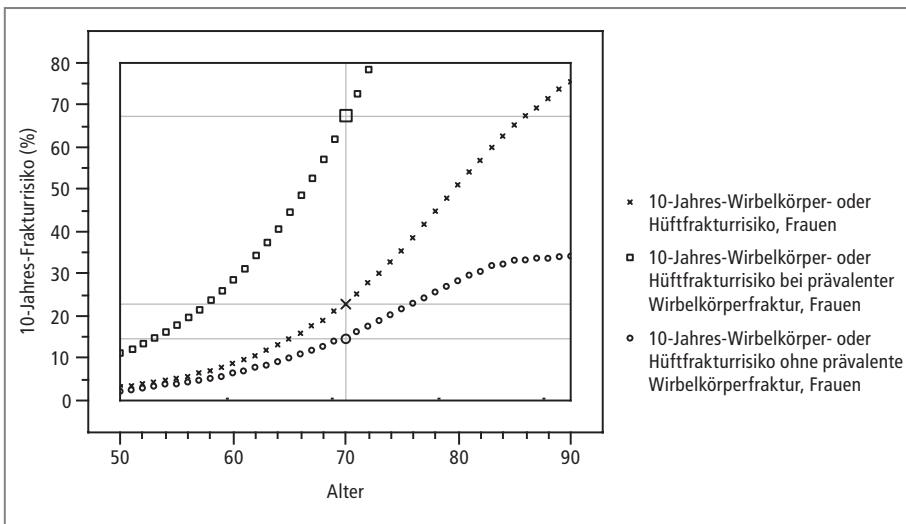


Abbildung 9 10-Jahres-Frakturrisiko in Abhängigkeit von Alter und Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen: für Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen, mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen und bei nicht bekanntem Wirbelkörperfrakturstatus (Kurve der Allgemeinbevölkerung).

Frakturrisiko bei prävalenten Wirbelkörperfrakturen bei 68% gegenüber 23% in der Allgemeinbevölkerung.

Geschlechtsabhängigkeit

Für **Männer** wurde im Rahmen dieser Modellierung keine unabhängige literaturbasierte Berechnung vorgenommen, da die Anzahl der Studien gering und deren Fallzahlen unzureichend erschienen.

4.1.14.4 Absoluten Risiko für klinische Frakturen

Für klinische Frakturen liegt die durchschnittliche Inzidenz im Alter von 70 Jahren und bei einem T-Score von $-2,5$ in der Rotterdam-Studie bei etwa 2,5–3% p. a. (Schuit et al. 2004). Dies stimmt mit noch unveröffentlichten Daten der OPUS-Studie für Deutschland überein. Die 5-Jahres-Inzidenz verdoppelt sich nach der US-amerikanischen SOF-Studie alle 15 Jahre (Cummings et al. 2002). Eine Verdoppelungszeit von 15–20 Jahren (bei festem T-Score von $-2,5$) findet sich bei schwedischen Daten zum 10-Jahres-Frakturrisiko (wenn man im Alter nicht so hoch liegt, dass die Sterberate die Frakturrate wieder reduziert) (Kanis et al. 2001). Aufgrund ihres geringeren Langzeiteinflusses auf Mortalität und Morbidität wird das Risiko klinischer Frakturen nicht zur Bestimmung der Indikationsschwelle herangezogen.

Absolutes Frakturrisiko an der Interventionsschwelle der Leitlinienversion 2003

Zwei Fragen werden in diesem Abschnitt geklärt.

■ **Auf welchem Frakturinzenzniveau liegt nach der Version der DVO-Leitlinien 2003 die Interventionsschwelle?** Ausgehend von der Überlegung, dass das für eine Indikation für spezifische Pharmakotherapie als notwendig angesehene absolute Frakturrisiko bei einer Neufassung der Kriterien für eine Person in einem typischen Osteoporose-Patientenalter (hier als 70 Jahre angenommen) gegenüber den bisherigen Leitlinien und Erstattungskriterien nicht wesentlich verändert werden sollte, wird nachfolgend insbesondere das Frakturrisiko an der alten Interventionsschwelle bei Annahme eines Alters von 70 Jahren berechnet und dies als Frakturrisiko-Referenzwert genommen.

■ **Wo liegt die bisherige Interventionsschwelle, wenn als Kriterium ausschließlich die Messung am Gesamtfemur herangezogen wird?** International geht der Trend dahin, zur Vereinfachung der Prozedur die Interventionsschwelle anhand der Gesamtfemur-Messergebnisse festzulegen. Hier wird also berechnet, welchem T-Score am Gesamtfemur die bisherige Interventionsschwelle, derzeit definiert als Minimum der T-Scores von (Gesamt-)Wirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregion von $-2,5 \text{ STD}_{\text{pop}}$, entspricht. Es wird gezeigt, dass sie für Hüftfrakturen bei einem T-Score von $< -2,0 \text{ STD}_{\text{pop}}$ und Wirbelkörperfrakturen bei einem T-Score von $< -2,2 \text{ STD}_{\text{pop}}$ liegt. Dies erfolgt anhand von OPUS-Daten; Frakturinzenzdaten werden hierfür nicht benötigt, lediglich die populationsbasierte Verteilung der T-Scores ist von Bedeutung. Hierbei wird rechnerisch so vorgegangen, dass der Einfluss der klinischen Risikofaktoren zunächst vernachlässigt wird. Wird also in diesem Kapitel vom Frakturrisiko an

der Interventionsschwelle gesprochen, so ist dies der Wert für eine Frau ohne zusätzliche klinische Risikofaktoren. Da in den bisherigen Leitlinien das Vorliegen eines starken klinischen Risikofaktors gefordert war und dieser über ein relatives Risiko von 2 definiert wurde, dürfte das Frakturrisiko an der bisherigen Interventionsschwelle um den Faktor 2 höher gelegen haben, als dies in den nachfolgenden Rechnungen zunächst errechnet wird.

Um das Ergebnis vorwegzunehmen: Wenn die (alte) Interventionsschwelle bei einem 10-Jahres-Risiko von gut 30 % liegt, so läge sie bei Vorliegen starker klinischer Risikofaktoren bei 60–70 %. Die Verdopplung des Risikos entspricht in etwa einem um eine Standardabweichung niedrigeren T-Score. Somit lassen sich die Interventionsschwellen entsprechend adjustieren.

Absolutes Wirbelkörperfrakturrisiko an der Interventionsschwelle der Leitlinienversion 2003

Als Goldstandard für die Bestimmung des Wirbelkörperfrakturrisikos kann der Mittelwert aus den T-Scores von (Gesamt-)Wirbelsäulen- und Gesamtfemurregion herangezogen werden (für Letztere alternativ die Femurhalsregion, ohne dass sich an dem Ergebnis Wesentliches ändern würde) (Duboeuf et al. 1997), da sowohl an der Wirbelsäule als auch am Femur der Frakturrisikogradient 1,9 pro STD_{pop} beträgt (Cummings et al. 2002). Wenn hingegen der niedrigere T-Score von Wirbelsäulen- und Gesamtfemur

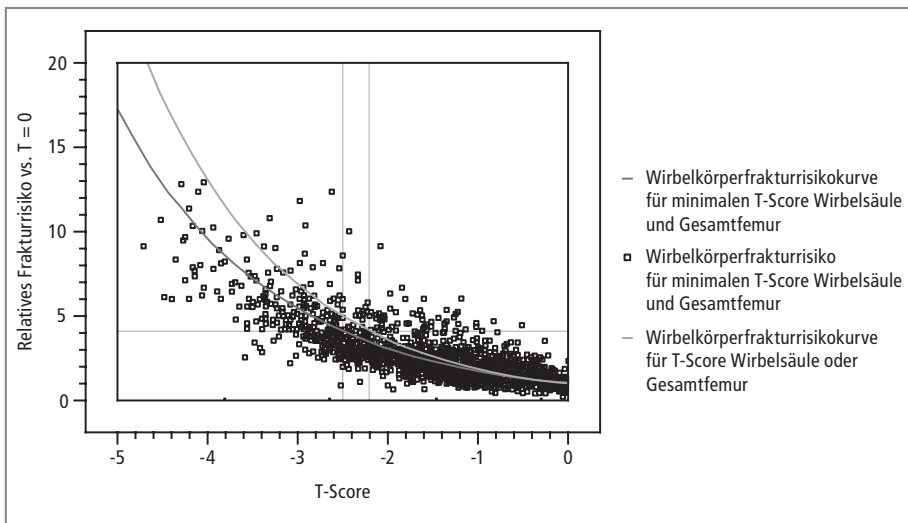


Abbildung 10 Vergleich der Risikogradienten für das Wirbelkörperfrakturrisiko. Die Punkte zeigen für Teilnehmer der OPUS-Studie das „wahrscheinliche“ relative Frakturrisiko, bestimmt aus dem Mittelwert aus Wirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messung mit einem standardisierten Risikogradienten von 1,9 pro STD_{pop} , in Abhängigkeit vom Minimum der T-Scores der Wirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregionen. Die durchgezogene Kurve ist ein Fit der Punkte und ergibt einen Risikogradienten von 1,76. Die gestrichelte Linie zeigt den Risikogradienten von 1,9 pro STD_{pop} für eine Risikobewertung alleine auf Basis der Gesamtfemur-Messregion (oder äquivalent alleine auf Basis der Wirbelsäulen-Messregion). Der zu einem T-Score von $-2,5$, bestimmt als Minimum von Gesamtwirbelsäulen- und Gesamtfemur Messregion, Frakturrisiko-äquivalente T-Score am Gesamtfemur liegt demnach bei $-2,2$.

mur-Messregion zur Therapieentscheidung herangezogen wird, wird das Frakturrisiko überschätzt. Abbildung 10 zeigt anhand der OPUS-Daten, dass einem T-Score von $-2,5$, bestimmt als Minimum von Gesamtwirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregion (in Fällen, bei denen degenerative Veränderungen an der Wirbelsäule mit einem Kellgren-Score von > 2 vorlagen, wurde nur die Gesamtfemur-Messregion ausgewertet), ein T-Score von $-2,2$ an der Gesamtfemur-Messregion entspricht – in beiden Fällen liegt das relative Wirbelkörperfrakturrisiko 4,1-fach höher als bei $T = 0$. Der Risikogradient für die Minimumbedingung liegt statt bei $sRR = 1,9$ dann lediglich bei $sRR = 1,76$. Bezogen auf das absolute Frakturrisiko auf der Basis der NHANES-Daten liegt die Interventionsschwelle für Frauen im Alter von 70 Jahren bei einem absoluten 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisiko von $18,7\%$ ($= 1,9^{(2,2 - 1,19 - 0,32)} \times 12\%$). Eine Altersabhängigkeit des äquivalenten Gesamtfemur-T-Scores von $2,2$ wurde hier nicht betrachtet, sodass altersabhängig Unterschiede in der Prävalenz und auch der Frakturrisikoäquivalenz auftreten können, die sich aber im bei OPUS untersuchten Altersbereich von 55–79 Jahren im Mittel ausgleichen.

Das bisherige Interventionsschwellenkriterium „minimaler T-Score an Gesamtwirbelsäule und Gesamtfemur $< -2,5$ “ entspricht vom Wirbelkörperfrakturrisiko her einem alleine auf die Gesamtfemur-Messregion bezogenen Interventionsschwellenkriterium von „T-Score_{Gesamtfemur} $< -2,2$ “.

Absolutes Hüftfrakturrisiko an der Interventionsschwelle der Leitlinienversion 2003

Als Goldstandard für die Bestimmung des Hüftfrakturrisikos kann die Gesamtfemurregion herangezogen werden (alternativ die Femurhalsregion, ohne dass sich an dem Ergebnis Wesentliches ändern würde), da hier der Frakturrisikogradient nach Metaanalysen (Cummings et al. 2002; Johnell et al. 2005) $2,6$ pro STD_{pop} beträgt, während er für die Wirbelsäulenregion nur bei $1,5$ pro STD_{pop} liegt. Wenn aber, wie üblich, der niedrigere T-Score von Wirbelsäulen- und Gesamtfemurregion zur Therapieentscheidung herangezogen wird, wird das Frakturrisiko in Fällen, wo der Wirbelsäulen-T-Score deutlich niedriger als der Gesamtfemur-T-Score liegt, überschätzt. Abbildung 11 zeigt anhand der OPUS-Daten, dass einem T-Score von $-2,5$, bestimmt als Minimum von Gesamtwirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregion (in Fällen, bei denen degenerative Veränderungen an der Wirbelsäule mit einem Kellgren-Score von > 2 vorlagen, wurde nur die Gesamtfemur-Messregion ausgewertet), ein T-Score von $-2,04$ an der Gesamtfemur-Messregion entspricht – in beiden Fällen liegt das relative Hüftfrakturrisiko 7-fach höher als bei $T = 0$. Der Risikogradient für die Minimumbedingung liegt lediglich bei $sRR = 2,18$, nicht mehr bei $2,6$. Für Frauen im Alter von 70 Jahren beträgt das absolute 10-Jahres-Hüftfrakturrisiko bei einem Gesamtfemur-T-Score von $-2,0$ etwa 8% ($= 2,6^{(2,0 - 1,19 - 0,48)} \times 5,8\%$). Die Prävalenz von Fällen, die diese Kriterien erfüllen, ist im Übrigen nahezu identisch, nämlich $11,1$ versus $11,8\%$. Eine Altersabhängigkeit des äquivalenten Gesamtfemur-T-Scores von $2,0$ wurde hier nicht betrachtet, sodass altersabhängig Unterschiede in der Prävalenz und auch der Frakturrisikoäquivalenz auftreten können, die sich aber im bei OPUS untersuchten Altersbereich von 55–79 Jahren im Mittel ausgleichen.

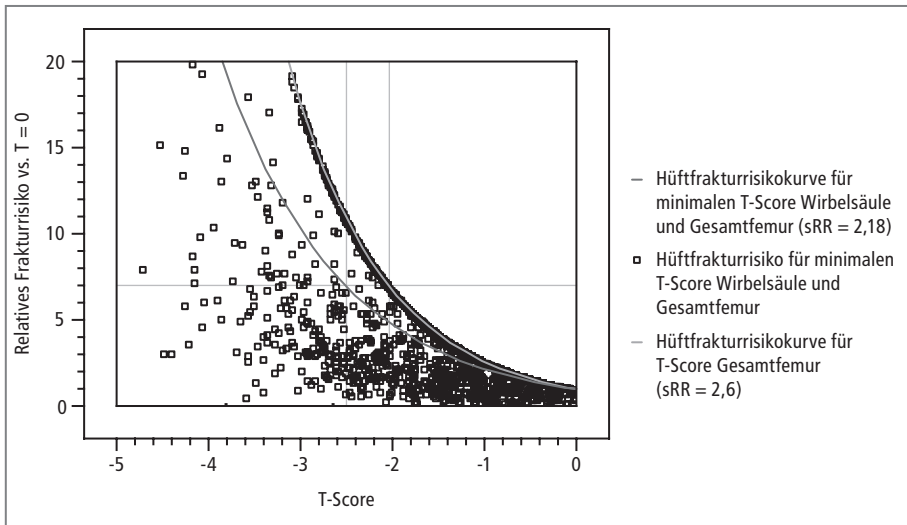


Abbildung 11 Vergleich der Risikogradienten für das Hüftfrakturrisiko. Die Punkte zeigen für Teilnehmer der OPUS-Studie das „wahrscheinliche“ relative Frakturrisiko, bestimmt aus der Gesamtfemur-Messung mit einem standardisierten Risikogradienten von 2,4 pro STD_{pop} in Abhängigkeit vom Minimum der T-Scores der Wirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregionen. Die durchgezogene Kurve ist ein Fit der Punkte und ergibt einen Risikogradienten von 2,18. Dass die Kurve zu hoch zu liegen scheint, liegt daran, dass für viele Studienteilnehmerinnen aufgrund von degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule dort keine valide Messung durchgeführt werden konnte. Hier wurde alleine die Gesamtfemur-Messung zur Bewertung herangezogen und daher liegt eine Vielzahl von Punkten übereinander auf der Gesamtfemur-Kurve. Die gestrichelte Linie zeigt den Risikogradienten von 2,4 pro STD_{pop} für eine Risikobewertung alleine auf Basis der Gesamtfemur-Messregion. Der zu einem T-Score von $-2,5$, bestimmt als Minimum von Gesamtwirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregion, frakturrisiko-äquivalente T-Score am Gesamtfemur liegt demnach bei $-2,0$.

Das bisherige Interventionsschwellenkriterium „minimaler T-Score an Gesamtwirbelsäule und Gesamtfemur $< -2,5$ “ entspricht vom Hüftfrakturrisiko her einem alleine auf die Gesamtfemur-Messregion bezogenen Interventionsschwellenkriterium von „T-Score_{Gesamtfemur} $< -2,0$ “.

Wirbelkörper- und Hüftfrakturrisiko an der Interventionsschwelle der Leitlinienversion 2003

Im Alter von 70 Jahren beträgt somit, bei Extrapolation der Daten der Rotterdam-Studie, an der Interventionsschwelle der bisherigen Leitlinien das 10-Jahres-Risiko für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen zusammen etwa 33 % ($17,4\% \times 1,9^{-1,28 - (-2,2 - 0,32)} + 5,8\% \times 2,6^{-1,28 - (-2,0 - 0,48)} = 25,7\% + 7,3\%$). Die altersabhängige Variation ist für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen in den Abbildungen 2 und 5 dargestellt.

Für die Bestimmung einer für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen gemeinsamen Interventionsschwelle kann ein mit Häufigkeit (Verhältnis 2,4:1 für Wirbelkörper zu Hüftfrakturen) und Schweregrad (0,6 für Wirbelkörperfrakturen) gewichteter Mittelwert

aus den äquivalenten Wirbelkörper- und Hüftfraktur-Interventionsschwellen berechnet werden, ein T-Score einer Gesamtfemur-Messung von $-2,1$. Dieser kann als risikoäquivalent zur gegenwärtigen Interventionsschwelle eines minimalen T-Scores von Wirbelsäulen- und Gesamtfemur-Messregion von $-2,5$ angesehen werden. Im Alter von 70 Jahren ist dort mit einem 33%igen 10-Jahres-Frakturrisiko zu rechnen (7 % aus Hüftfrakturen und 26 % aus Wirbelkörperfrakturen). Die altersabhängige Variation ist in Abbildung 8 dargestellt.

Das bisherige Interventionsschwellenkriterium „minimaler T-Score an Gesamtwirbelsäule und Gesamtfemur $< -2,5$ “ entspricht einem alleine auf die Gesamtfemur-Messregion bezogenen Interventionsschwellenkriterium von „T-Score Gesamtfemur $< -2,1$ “. An diesem Schwellenwert liegt das 10-Jahres-Frakturrisiko für Frauen im Alter von 70 Jahren bei gut 30 %. Es verdoppelt sich bis zum Alter von 80 Jahren alle 11 Jahre, danach verlangsamt sich der Anstieg aufgrund der abnehmenden Lebenserwartung (Empfehlungsgrad B).

Wie eingangs erwähnt, wurde in den vorstehenden Rechnungen zunächst vernachlässigt, dass das Vorliegen zumindest eines starken klinischen Risikofaktors das Risiko um den Faktor 2 erhöht. Damit lag die bisherige Interventionsschwelle bei einem 10-Jahres-Frakturrisiko von ca. 60–70 %.

4.1.14.5 Faktorielles Frakturmodell

Für die Modellierung der absoluten Frakturrisiken wurde ein vereinfachtes faktorielles Modell ohne Interaktionsterme zugrunde gelegt (für ein komplexeres Modell fehlen robuste Daten), das wie folgt beschrieben werden kann: Die Interventionsschwelle wird über ein absolutes 10-Jahres-Frakturrisiko (da dies international favorisiert wird) festgelegt. Zur Berechnung des Frakturrisikos für beliebige Risikokonstellationen wird das Frakturrisiko in drei multiplikativ verknüpfte Komponenten von relativen Risiken aufgliedert, die die Einflussfaktoren Alter, Knochendichte und Status prävalenter Wirbelkörperfrakturen betreffen (diese wurden gewählt, da sie starken Einfluss auf das Frakturrisiko haben und in der Literatur gut untersucht sind):

$$R_{10 \text{ Jahre}} = R_{10 \text{ Jahre}} (\text{Alter} = 70, Z = 0, \text{Frakt} = ?) \times RR_{\text{Alter}} \times RR_{\text{DXA}} \times RR_{\text{WK-Frakt}}$$

Frakt = ? bedeutet, dass der Wirbelkörperfrakturstatus unbekannt ist.

Die relativen Risikokomponenten können wie folgt beschrieben werden:

- RR_{Alter} ist das altersbedingte relative Risiko gegenüber einem Referenzalter von 70 Jahren.
- RR_{DXA} ist das DXA-BMD-bedingte relative Risiko gegenüber dem typischen BMD einer Gleichaltrigen, gegeben durch:

$$RR_{\text{DXA}} = RR_{\text{BMDindiv}} = sRR^{-Z - \Delta Z(sRR)} = c(sRR) \times sRR^{-Z}$$

- sRR ist der standardisierte Risikogradient, der für DXA und andere Verfahren in Kapitel 4.4.2.3, Tabellen 21 und 22, zusammengestellt wurde.
- Zur Bedeutung des Korrekturterms $c(sRR)$ siehe Kapitel 4.1.14.

- $RR_{WK-Frakt}$ ist das Wirbelkörperfrakturstatus-bedingte relative Risiko von Personen mit bekanntem Wirbelkörperfrakturstatus im Verhältnis zu Personen mit unbekanntem Wirbelkörperfrakturstatus.

Diese faktorielle Darstellung ermöglicht eine unabhängige Bestimmung der Beiträge der einzelnen Komponenten und bietet die Möglichkeit der Erweiterung um weitere Risikokomponenten. Interaktionsterme sind in diesem Modell nicht aufgeführt, könnten aber in einer Erweiterung hinzugenommen werden, wenn evidenzbasierte Daten vorliegen.

Das Frakturrisiko wird separat für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen ermittelt und dann in einem Frakturrisiko zusammengefasst. Potenziell könnten die Risiken weiterer osteoporosebedingter Frakturen mit entsprechenden Gewichtungsfaktoren zusätzlich mit einbezogen werden; da dies bisher nicht der Fall ist, stellt die errechnete Frakturrisikoschwelle eine Unterschätzung der tatsächlichen Risikosituation dar – ein konservativ definierter Schwellenwert:

$$R_{10 \text{ Jahre}} = R_{10 \text{ Jahre}} (WKFrakt) + R_{10 \text{ Jahre}} (HüftFrakt)$$

Jedes Modell kann nur so gut sein wie die Daten, die ihm zugrunde liegen. 10-Jahres-Frakturdaten sind bisher noch nicht in epidemiologischen Studien erhoben worden, die hier zugrunde liegenden Daten reichen maximal bis zu Verlaufszeiten von gut 6 Jahren. Eine Extrapolation unter der Annahme eines exponentiellen Anstiegs kann im Modell zu Werten von über 100% Frakturrisiko führen. Das kann qualitativ als ein Hinweis verstanden werden, dass ein nennenswertes Risiko für multiple Frakturen vorliegt; es darf aber nicht quantitativ interpretiert werden, da die Grenzen des Modells überschritten sind. Um Überinterpretationen in diesen Bereichen zu vermeiden, werden in den Abbildungen maximal Risikoniveaus von bis zu 80% dargestellt, also bis in einen Bereich, in dem die Abweichungen vom exponentiellen Modell noch nicht so gravierend sind. Entscheidend für Fragen der Indikation zu Basisdiagnostik oder Therapie sind jedoch wesentlich niedrigere Risikoniveaus von 20% bzw. 30%, für die die beschriebenen Grenzen des Modells keine nennenswerte Rolle spielen.

Bacon WE, Maggi S, et al. International comparison of hip fracture rates in 1988–89. *Osteoporos Int* 1996; 6(1): 69–75.

Black DM, Palermo L, et al. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999a; 14(1): 90–101.

Black DM, Arden NK, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999b; 14(5): 821–8.

Cummings SR, Bates D, et al. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288(15): 1889–97.

de Laet CE, van Hout BA, et al. Osteoporosis in the Netherlands. Rotterdam: IMTA 1996.

de Laet CE, van Hout BA, et al. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997; 315(7102): 221–5.

de Laet CE, van Hout BA, et al. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998; 13(10): 1587–93.

de Laet CE, van der Klift M, et al. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. *J Bone Miner Res* 2002; 17(12): 2231–6.

- Duboeuf F, Hans D, et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1895–902.
- Europäische Kommission. Bericht über Osteoporose in der Europäischen Gemeinschaft – Aktion zur Prävention. Luxemburg: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften 1999; 120.
- Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 3): S43–55.
- Genant HK, Jergas M, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7): 984–96.
- Gluer CC, Eastell R, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 782–93.
- Hanson J. Standardization of femur BMD. *J Bone Miner Res* 1997; 12(8): 1316–7.
- Johnell O, Kanis JA, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7): 1185–94.
- Kanis JA, Johnell O, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12(12): 989–95.
- Kanis JA, Johnell O, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2004; 15(1): 20–6.
- Klotzbuecher CM, Ross PD, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4): 721–39.
- Looker AC, Wahner HW, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8(5): 468–89.
- [No authors listed] Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17(4): 716–24.
- O'Neill TW, Felsenberg D, et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7): 1010–8.
- Schuit SC, van der Klift M, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1): 195–202.
- van der Klift M, de Laet CE, et al. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1051–6.

4.1.15 Empfehlungen für eine Basisdiagnostik bei einem hohen absoluten Frakturrisiko auf der Grundlage des klinischen Risikoprofils

Grundlage der Empfehlungen des DVO zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose ist das absolute 10-Jahres-Frakturrisiko für Frakturen zum Zeitpunkt der Beratung. Aufgrund ihrer besonderen Bedeutung, im Hinblick auf Morbidität und Mortalität zu wichten, erfolgen die Empfehlungen auf der Basis von Wirbelkörper- und proximalen Femurfrakturen.

Die Höhe des absoluten Frakturrisikos wird durch eine unbestimmte Zahl unabhängiger Risikofaktoren bestimmt, von denen prävalente Wirbelkörperfrakturen, das Lebensalter und die Knochendichte derzeit am besten evaluiert sind (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer).

Eine Basisdiagnostik wird ab einem aufgrund klinischer Risikofaktoren geschätzten 10-Jahres-Frakturrisiko von 20% und mehr empfohlen (Empfehlungsgrad D).

Dies ist anzunehmen bei einem Alter zwischen 60 und 70 Jahren für Frauen und ab 70 Jahren für Männer, wenn zusätzlich mindestens ein weiterer klinischer Risikofak-

tor vorliegt (Nikotinkonsum, proximale Femurfraktur der Eltern, periphere Fraktur nach einem Bagatelltrauma, multiple Stürze, Immobilität oder Untergewicht [BMI < 20]) (Empfehlungsgrade B–D für Frauen und Männer). Ab einem Alter von 70 Jahren ist das Frakturrisiko von Frauen, bei Männern ab 80 Jahren, auch ohne Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren auf mehr als 20 % erhöht. Bei multimorbiden Patienten, Patienten mit kurzer Lebenserwartung bzw. mit bestimmten besonderen Patientenpräferenzen kann im Einzelfall von einer Indikation zur Basisdiagnostik auch abgesehen werden.

Unabhängig von der altersabhängig unterschiedlichen Ausprägung des Frakturrisikos wird eine Basisdiagnostik auch bei osteoporosetypischen Wirbelkörperfrakturen empfohlen (Empfehlungsgrade A–D für Frauen und Männer).

Periphere Frakturen vor dem 70. Lebensjahr können eine klinische Manifestation einer Osteoporose sein, sind aber in ihrer Gesamtheit nur mäßige Risikofaktoren für das 10-Jahres-Frakturrisiko. In diesen Fällen wird bezüglich der Notwendigkeit der Durchführung einer Basisdiagnostik eine Einzelfallentscheidung angeraten (Empfehlungsgrad C).

Unabhängig von der Höhe des Gesamtfrakturrisikos gibt es Einzelrisiken, die spezifisch diagnostiziert und behandelt werden sollten (z. B. Stürze) (Empfehlungsgrade A–D für Frauen und Männer).

Der DVO empfiehlt eine Basisdiagnostik bei allen Personen, bei denen aufgrund klinischer Risikofaktoren auch unter Ausschöpfung allgemeiner Maßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe ein mittleres 10-Jahres-Risiko von 20 % zu erwarten ist. Die Basisdiagnostik hilft zum einen zu klären, ob das hohe Frakturrisiko möglicherweise durch sekundäre Ursachen einer Osteoporose zustande gekommen ist, die durch eine Behandlung der Grunderkrankung behebbar sind. Andererseits hilft sie, vermeidbare Risiken einer vermehrten Knochenbrüchigkeit zu erkennen und zu behandeln und bildet die Grundlage der Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie der Osteoporose.

Das absolute Frakturrisiko als Grundlage der Indikation zur Basisdiagnostik

Die Arbeitsgruppe empfiehlt bei der Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie eine Ausrichtung am absoluten Frakturrisiko auf der Grundlage der in Kapitel 4.1.14 erfolgten Modellrechnungen zum Frakturrisiko und unter Einbeziehung der in den Kapiteln 4.1.4–4.1.10 aufgeführten klinischen Risikofaktoren. Um eine kongruente Verbindung zwischen den Kriterien einer Indikation zur Basisdiagnostik und den Therapieindikationskriterien zu schaffen, wurden auch Erstere nun auf das absolute Frakturrisiko bezogen. Ersetzt wird damit das Prinzip eines relativen Risikos von 2, das in den DVO-Leitlinien von 2003 die Grundlage dafür war, festzulegen, welche klinischen Risikofaktoren als sog. „starke“ klinische Risikofaktoren eingestuft wurden und welche die Eingangskriterien für eine Indikation zur Basisdiagnostik bildeten. Neben den Problemen von relativen Risiken hatte das alte System auch den Nachteil, dass eigentlich kontinuierliche Risikofaktoren künstlich dichotomisiert wurden (z. B. die Grenze für den BMI), was mit dem Prinzip von „starken“ Risikofaktoren nicht vereinbar war.

Die Empfehlung eines klinischen Risikoniveaus von 20% als Indikation zur Basisdiagnostik ist in Zusammenhang mit der Empfehlung einer medikamentösen Therapie ab einem Risikoniveau von 30% erfolgt (s. Kap. 5.4.1). Es handelt sich um eine arbiträre Konsensentscheidung, die sich durch eine angemessene Erfassung der meisten Hochrisikopersonen bei einem vertretbaren „Number-needed-to-screen“-Aufwand rechtfertigt. Lässt man Patientinnen, die bereits eine Wirbelkörperfraktur aufweisen, außer acht, so würde bei diesem Risikoniveau etwa eine von sechs Patientinnen, die das Indikationskriterium zur Basisdiagnostik erfüllen, auch das Therapiekriterium erfüllen (Abschätzung auf Basis von OPUS-Daten, ohne Einbeziehung des Einflusses von klinischen Risikofaktoren). Umgekehrt ist bei dieser Empfehlung die Wahrscheinlichkeit, einen Patienten zu übersehen, dessen Risiko hoch ist, gering, da T-Werte $< -3,0$ im Alter von 50–70 Jahren selten sind.

Die Arbeitsgruppe hat für die Empfehlungen zur Diagnostik (wie auch zur Therapie) bewusst ein für alle Altersgruppen identisches Gesamtfrakturrisiko als Indikationsschwelle zugrunde gelegt, d. h., es wurde bezüglich des Schwellenwertes kein Unterschied gemacht, ob es sich um einen jüngeren oder älteren Patienten handelt. Eine Ausnahme stellen allerdings Wirbelkörperfrakturen bei jüngeren Personen unter 56 Jahren dar, bei denen als klinisch umschriebene Entität bezüglich des Folgerisikos für Frakturen trotz niedrigeren Risikos der Arbeitsgruppe eine weitere Abklärung als indiziert erschien.

Klinische Konstellationen, die mit einem 20%igen 10-Jahres-Risiko einhergehen oder bei denen nach Ansicht der Arbeitsgruppe eine diagnostische Abklärung erfolgen sollte

Unter Berücksichtigung der Risikoberechnungen des absoluten Frakturrisikos auf der Basis von Lebensalter, Geschlecht und Frakturstatus und unter Einbeziehung der übrigen klinischen Risikofaktoren ergeben sich auf der Grundlage eines geschätzten 20%-Frakturrisikos über 10 Jahre die folgenden Empfehlungen für eine Indikation zur Basisdiagnostik in den verschiedenen Altersklassen (s. auch Abb. 12):

1. 50- bis 60-jährige Frau; 60- bis 70-jähriger Mann

- 1.1 Empfohlen wird eine Basisdiagnostik bei osteoporosetypischen Wirbelkörperfrakturen.
- 1.2 Angesichts der unterschiedlichen Genese peripherer Frakturen besteht bei einer peripheren Fraktur nach einem Bagateltrauma keine generelle Indikation für eine Diagnostik. Diese Indikation kann aber als Einzelfallentscheidung gestellt werden. Entscheidend hierbei ist der klinische Gesamtkontext.
- 1.3 Dagegen ist die Wahrscheinlichkeit für ein hohes 10-Jahres-Frakturrisiko in dieser Altersgruppe ohne Frakturen trotz Vorliegens eines oder mehrerer der oben genannten Risikofaktoren so gering, dass eine Diagnostik in der Regel nicht empfohlen wird.

(Für 1.1 Empfehlungsgrad B in Bezug auf die Annahme eines 10%igen oder höheren 10-Jahres-Frakturrisikos, für 1.2 Empfehlungsgrad C.)

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Knochendichtemessung oder ein alternatives Messverfahren ein 10-Jahres-Frakturrisiko von 20% ermittelt, ist in einem Lebensalter bis zu 60 Jahren bei Frauen und bis 70 Jahren bei Männern auch bei Vorliegen der unten

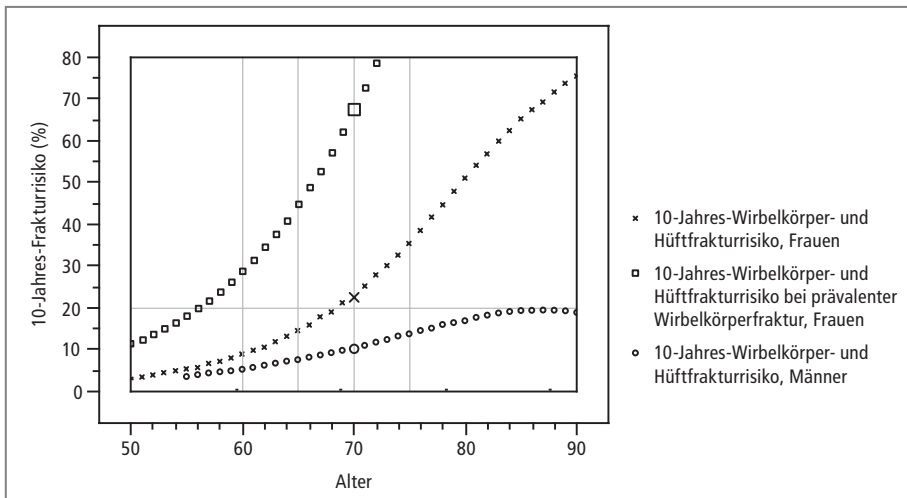


Abbildung 12 Ableitung des Indikations-Schwellenwertes für Basisdiagnostik. Eingezeichnet ist das 10-Jahres-Frakturrisiko (Wirbelkörper- plus Hüftfrakturen) für Frauen im Durchschnitt der Normalbevölkerung; im Alter von 60 Jahren liegt hier das Risiko bei etwa 9%, im Alter von 65 Jahren bei 14,5%, im Alter von 70 Jahren bei 23% und im Alter von 75 Jahren bei 36%. Männer erreichen ein 10-Jahres-Frakturrisiko von 10% im Alter von etwa 70 Jahren, 15% im Alter von etwa 77 Jahren und im Alter von 80 Jahren liegt es bei 17%. Ferner eingezeichnet ist das Frakturrisiko für Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen, das für den gesamten betrachteten Altersbereich über 10% liegt.

genannten klinischen Risikofaktoren so gering (erst bei klinischen Risikofaktoren mit einem relativen Risiko von mehr als 2 wird die Mehrzahl der Untersuchten aus diesem Alterssegment ein 10-Jahres-Frakturrisiko von 20% erreichen), dass die Arbeitsgruppe hier keine Basisdiagnostik empfiehlt, zumal die Langzeitwirkungen der medikamentösen Therapie in dieser Altersklasse unklar sind.

Eine Ausnahme stellt das Vorliegen einer oder mehrerer osteoporosetypischer Wirbelkörperfrakturen dar. Eine einzelne Wirbelkörperfraktur führt auf der Grundlage der Modellrechnungen in Kapitel 4.1.14 zwar erst im Alter von etwa 56 Jahren zu einem 20%igen 10-Jahres-Risiko, wird aber als ausreichend gravierendes Indiz angesehen, dass eine weitere diagnostische Abklärung auch für Frauen unter 56 Jahren als indiziert erscheint, sofern sich die Wirbelkörperfraktur im Röntgenbild als osteoporosetypisch darstellt. Hier handelt es sich um den klassischen Fall einer Tertiärprävention nach Eintritt eines klinischen Ereignisses, bei der eine Intervention trotz des rechnerisch niedrigeren Gesamtfrakturrisikos ärztlich angemessen ist. Bei mehr als einer Wirbelkörperfraktur wird das Gesamtfrakturrisiko des Indexfalles bereits deutlich überschritten. Da hier aufgrund der unten aufgeführten Therapieindikationskriterien eine Therapieindikation unabhängig von der Knochendichte gegeben ist, muss die Basisdiagnostik nicht notwendigerweise eine Knochendichtemessung beinhalten.

Periphere Frakturen vor dem 60. Lebensjahr bei Frauen und vor dem 70. Lebensjahr bei Männern können eine klinische Manifestation einer Osteoporose sein, sind aber in ihrer Gesamtheit nur mäßige Risikofaktoren für das 10-Jahres-Frakturrisiko. In diesen Fällen wird bezüglich der Notwendigkeit der Durchführung einer Basisdiagnostik eine Einzelfallentscheidung angeraten.

2. 60- bis 70-jährige Frau; 70- bis 80-jähriger Mann

- 2.1 Empfohlen wird eine Basisdiagnostik bei osteoporosetypischen Wirbelkörperfrakturen.
- 2.2 In dieser Altersgruppe ist das Frakturrisiko in Kombination mit einem oder mehreren der nachfolgenden Risikofaktoren so hoch, dass eine Abklärung empfohlen wird, wenn mindestens einer dieser Risikofaktoren vorliegt:
 - a. periphere Fraktur nach Bagateltrauma
 - b. proximale Femurfraktur eines Elternteils
 - c. Immobilität
 - d. Nikotinkonsum
 - e. multiple Stürze
 - f. Untergewicht

(Empfehlungsgrad B in Bezug auf die Annahme eines 20%igen oder höheren 10-Jahres-Frakturrisikos.)

In einem Bereich zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr bei der Frau und dem 70. und 80. Lebensjahr beim Mann besteht bei Unkenntnis der Knochendichte ein intermediäres Risiko, sodass hier bei Vorliegen der wichtigsten in diesem Kapitel weiter oben aufgeführten klinischen Zusatzrisiken eine Basisdiagnostik empfohlen wird. Bei diesen Risiken handelt es sich um periphere Frakturen nach einem Bagateltrauma, der Anamnese einer proximalen Femurfraktur der Eltern, multiple Stürze, Nikotinkonsum, Immobilität und fortbestehendes Untergewicht.

Wie weiter oben ausgeführt, bestehen für diese klinischen Risiken aus Einzelstudien hinreichende Hinweise dafür, dass diese Risiken zur Gesamtfakturwahrscheinlichkeit beitragen, ohne dass das adjustierte Risiko in Bezug auf Lebensalter und Frakturstatus sowie zweite oder dritte klinische Risikofaktoren ausreichend genug evaluiert ist, um diese Risikofaktoren in explizite multivariate Modellrechnungen mit einzubeziehen. Auch sind die Interaktionen der einzelnen Risikofaktoren untereinander unterschiedlich (s. Kap. 4.1.11). Komplizierend kommt hinzu, dass einzelne dieser Risiken, wie ein niedriger BMI oder multiple Stürze, vom Grundsatz her kontinuierliche Variablen sind, die durch Einführung eines Schwellenwertes künstlich dichotomisiert wurden. Die Größenordnung des Frakturrisikoeffektes ist hier künstlich auf ein einziges Niveau begrenzt worden. Es wird kein Rechenmechanismus präsentiert, der den Effekt von Kombinationen von Risikofaktoren zu berechnen gestattet. So ist es zwar vorstellbar, dass mehrere unabhängige, aber nicht ganz so starke Risikofaktoren das tatsächliche Frakturrisiko stärker als ein einziger starker Risikofaktor erhöhen, aber dies führte bisher nicht zu einer Indikation zur Basisdiagnostik. Das Problem ist hier allerdings die nur partiell nachgewiesene Evidenz, inwieweit Risikofaktoren auch unabhängig voneinander wirken. Diese klinischen Risikofaktoren haben auch unterschiedliche Auswirkungen auf die verschiedenen Frakturtypen, wie Wirbelkörperfrakturrisiko, Hüftfrakturrisiko etc., und dies kann schlecht mit einem Faktor charakterisiert werden. Insofern hat die Arbeitsgruppe auch darauf verzichtet, trotz der vermutlich unterschiedlichen Ausprägung dieser Risiken in Hinblick auf das Frakturrisiko hier nochmals eine getrennte Wichtung jedes einzelnen Faktors vorzunehmen. Dies könnte leicht zu einer Pseudogenauigkeit führen. Es ist aber davon auszugehen, dass das Gesamtfakturrisiko bei Vorliegen von mindestens einem dieser Risikofaktoren um einen

Tabelle 14 Empfehlung für die Durchführung einer Basisdiagnostik

Alter (Jahre)		Risikoprofil, bei dem eine Basisdiagnostik empfohlen wird
Frau	Mann	
50–60	60–70	<ul style="list-style-type: none"> ● Wirbelkörperfraktur ● periphere Fraktur als Einzelfallentscheidung
60–70	70–80	<ul style="list-style-type: none"> ● Wirbelkörperfraktur ● periphere Fraktur ● proximale Femurfraktur eines Elternteils ● Untergewicht ● Nikotinkonsum ● multiple Stürze ● Immobilität
> 70	> 80	<ul style="list-style-type: none"> ● Lebensalter als Risiko ausreichend

Faktor zwischen 1,3 und $> 2,0$ gegenüber dem Risiko ohne Vorliegen eines dieser Faktoren erhöht ist, sodass dies in einer bestimmten Alterskategorie die Indikationsstellung zur Durchführung einer Diagnostik und ggf. medikamentösen Therapie beeinflussen sollte.

Andere untersuchungstechnische Parameter, die mögliche zusätzliche Risikofaktoren sein könnten, deren genauer Stellenwert als unabhängige Risikoprädiktoren aber noch nicht ausreichend untersucht ist, sind biochemische Marker des Knochenumbaus, einzelne genetische Genpolymorphismen und bestimmte zusätzliche laborchemische Parameter. Aufgrund der noch unklaren unabhängigen Höhe des Frakturrisikos wird empfohlen, diese Risiken momentan noch nicht in die Liste der Zusatzrisiken mit einzubeziehen.

Auch zum Stellenwert der Befunde des quantitativen Ultraschalls und seiner therapeutischen Konsequenzen gibt es Unsicherheiten. Die Leitliniengruppe ist sich der Tatsache bewusst, dass gerade in Grenzbereichen oder bei multiplen Zusatzrisiken individuelle und ggf. von der Leitlinie abweichende Entscheidungsfindungen gerechtfertigt und notwendig sind. Das Gleiche gilt für hochbetagte und multimorbide Patienten und Patientinnen, insbesondere bei nur noch kurzer geschätzter Lebenserwartung.

3. Frau älter als 70 Jahre und Mann älter als 80 Jahre

In dieser Altersgruppe ist das Lebensalter als Risikofaktor so dominant, dass die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur auch ohne zusätzliche klinische Risikofaktoren hoch ist. In dieser Altersgruppe wird deshalb generell eine Basisdiagnostik empfohlen, sofern dies für die betreffende Person eine therapeutische Konsequenz hat.

(Empfehlungsgrad B in Bezug auf die Annahme eines 20%igen oder höheren 10-Jahres-Frakturrisikos.)

Aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Daten ist das 10-Jahres-Frakturrisiko ab einem Alter von 70 Jahren bei Frauen und Männern durchschnittlich so hoch, dass hier auch ohne Vorliegen weiterer klinischer Risikofaktoren eine Basisdiagnostik empfohlen wird.

Das 10-Jahres-Frakturrisiko liegt bei 70-jährigen Frauen im Durchschnitt bei gut 23 %. Der Wert wird wesentlich vom Wirbelkörperfrakturrisiko bestimmt, deren 10-Jahres-Frakturinzidenz im Alter von 70 Jahren bei 17 % liegt, während der entsprechende Wert für Hüftfrakturen 5,8 % beträgt, zusammen also 23 %.

Die Empfehlungen der Arbeitsgruppe, wann eine Basisdiagnostik durchgeführt werden sollte, sind nochmals in Tabelle 14 aufgeführt.

4.2 Grunderkrankungen/-dispositionen mit erhöhtem Frakturrisiko

Es gibt zahlreiche Erkrankungen bzw. Konditionen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Osteoporose und/oder einer erhöhten Frakturinzidenz verbunden sind. Das Risiko ist z. T. sehr unterschiedlich und reicht von einer leichten Risikoerhöhung bis zu einem sehr starken Risiko für Frakturen. Zu den wichtigsten Formen einer sekundären Osteoporose zählen ein Hypogonadismus, ein Hyperkortisolismus, der primäre Hyperparathyreoidismus, die systemische Anwendung von Glucocorticoiden, eine höhergradige Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus Typ 1, eine Malassimilation, die Einnahme von Antiepileptika und die Anorexia nervosa (Empfehlungsgrade A–D für Frauen und Männer).

Die Beurteilung des Fragilitätsrisikos bei diesen Erkrankungen, die Diagnostik und die Therapie bieten zahlreiche Besonderheiten. Für diese Erkrankungen ist die in der DVO-Leitlinie empfohlene Basisdiagnostik deshalb nicht evaluiert und in vielen Fällen auch nicht geeignet oder sogar falsch. Es gelten die spezifischen Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften und osteologischen Experten zu diesen sekundären Osteopathien (Empfehlungsgrad D).

Erkrankungen/Konditionen mit einem erhöhten Risiko für eine sekundäre Osteoporose und/oder Osteomalazie

- Schwere chronische Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin > 2–3 mg/dl) (Miller 2005)
- Glucocorticoid-Einnahme (>7,5 mg Prednison-Äquivalenz für mehr als 6 Monate, s. eigene DVO-Leitlinie www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien)
- Organtransplantation (Cohen et al. 2004)
- Cushing-Syndrom (Vestergaard et al. 2002)
- Hyperthyreose (solange bestehend) (Vestergaard u. Mosekilde 2003)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa) (Bernstein u. Leslie 2004)
- Gastrektomie (Nevitt et al. 2005)
- Zöliakie (Green 2005)
- Rheumatoide Arthritis (Lodder et al. 2004)
- Primärer Hyperparathyreoidismus (Khosla et al. 1999)
- Antiepileptika (Pack 2003)
- Anorexia nervosa (Mehler 2003)
- Längere Applikation von Heparinoiden (Hawkins u. Evans 2005)

- Hypogonadismus beim Mann unterschiedlicher Genese (z. B. hormonablativ Therapie beim Prostatakarzinom, Hämochromatose, Chemotherapie, Klinefelter-Syndrom) (Sharifi et al. 2005)
- Diabetes mellitus Typ 1 (Leidig-Bruckner u. Ziegler 2001; Schwartz et al. 2001)
- Thalassaemia minor (Mahachoklertwattana et al. 2002)
- Systemische Mastozytose (Tefferi u. Pardanani 2004)
- Aromatasehemmer (Eastell u. Hannon 2005)
- Hemiplegie (Poole et al. 2005)
- Paraplegie (Zehnder et al. 2004)
- Muskeldystrophie (Bianchi et al. 2003)
- HIV (Vigano u. Mora 2004)
- Idiopathische Hyperkalzurie (Caudarella et al. 2004)
- Cadmium-Toxizität (Kazantzis 2004)

Alle sekundären Formen der Osteoporose bieten bezüglich der sinnvollen Diagnostik und Therapie der begleitenden Osteoporose viele Besonderheiten und fallen **nicht** unter den Algorithmus der Abklärung einer primären Osteoporose.

Es ist zu bedenken, dass auch bei Vorliegen einer dieser Erkrankungen der attributable Anteil anderer Risiken einer Fraktur (Untergewicht, Rauchen, Stürze, andere Gründe einer niedrigen Knochendichte) hoch sein kann, sodass in vielen Fällen eine Gesamtbeurteilung des Risikos durch einen osteologisch versierten Arzt ratsam ist.

Bernstein CN, Leslie WD. Review article: Osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(9): 941–52.

► Review

Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoger S, Dubini A, Cornelio F, Morandi L. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2003; 14(9): 761–7.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La Manna G, Stefoni S. Osteoporosis and urolithiasis. *Urol Int* 2004; 72 (Suppl 1):17–9.

► Review

Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res* 2004; 19(12): 1919–32. Epub 2004 Sep 20.

► Review

Eastell R, Hannon R. Long-term effects of aromatase inhibitors on bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95(1-5): 151–4.

► Review

Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): S74–8.

► Review

Hawkins D, Evans J. Minimising the risk of heparin-induced osteoporosis during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(3): 583–90.

► Review

Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *Biometals* 2004; 17(5): 493–8.

► Review

Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1700–7.

► Evidenzgrad 1b Oxford

- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): S493–514.
- Review
- Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, Hazes JM, Dijkman BA, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(12): 1576–80.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Choubtum L, Sriprapradang A, Sirisriro R, Rajatanavin R. Bone mineral density in children and young adults with beta-thalassemia trait. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(9): 1531–5.
- Evidenzgrad 3b Oxford
- Mehler PS. Osteoporosis in anorexia nervosa: Prevention and treatment. *Int J Eat Disord* 2003; 33(2): 113–26.
- Review
- Melton LJ 3rd, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004; 19(1): 25–30.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Miller PD. Treatment of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease and End-stage Renal Disease. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3(1): 5–12.
- Review
- Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131–40.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Pack AM. The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr* 2003; 3(3): 91–5.
- Review
- Poole KE, Warburton EA, Reeve J. Rapid long-term bone loss following stroke in a man with osteoporosis and atherosclerosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(3): 302–5. Epub 2004 Jun 10.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al; for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 32–8.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294(2): 238–44.
- Systematic Review, Evidenzgrad 1++ SIGN
- Tefferi A, Pardanani A. Systemic mastocytosis: current concepts and treatment advances. *Curr Hematol Rep* 2004; 3(3): 197–202.
- Review
- Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, Hagen C, Høeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 51–6.
- Evidenzgrad 3 Oxford
- Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk – a meta-analysis. *Thyroid* 2003; 13(6): 585–93.
- Evidenzgrad 1a Oxford
- Vigano A, Mora S. Adverse effects of antiretroviral therapy: focus on bone density. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(3): 199–208.
- Review
- Zehnder Y, Luthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, Kraenzlin M, Zach G, Lippuner K. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture in-

cidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. Osteoporos Int 2004; 15(3): 180–9.

► Evidenzgrad 3b Oxford

4.3 Diagnostik außerhalb der derzeitigen Empfehlungen des DVO

Außerhalb der oben genannten Risikoprofile wird vom DVO derzeit unter Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten, von wenigen spezifizierten Ausnahmen abgesehen, **keine Basisdiagnostik** empfohlen (Empfehlungsgrad D).

Auch wenn die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines 20%igen 10-Jahres-Frakturrisikos in der Altersgruppe bis 70 Jahre ohne Vorliegen von Wirbelkörperfrakturen gering ist, gibt es natürlich einige Personen, bei denen ein solches Risiko aufgrund einer erniedrigten Knochendichte erreicht wird. Dies ist zum Beispiel dann der Fall, wenn in der DXA-Messung der T-Wert an der Lendenwirbelsäule oder am Gesamtfemur bei Frauen zwischen 50 und 60 Jahren mit einem zusätzlichen klinischen Risiko einen T-Wert von $-3,0$ unterschreitet. Ähnliche Risikokonstellationen können sich auch bei anderen Knochendichtemessverfahren und beim quantitativen Ultraschall ergeben.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt aufgrund der Seltenheit solcher Konstellationen in dieser Altersgruppe kein Massen-Screening mithilfe messtechnischer Befunde.

Dennoch ist eine primäre messtechnische Diagnostik in dieser Altersgruppe eine versorgungstechnisch relevante Realität geworden, sodass viele Ärzte mit der Interpretation dieser Befunde konfrontiert werden. Hierbei sollte eine, wenn auch seltene Konstellation eines hohen Gesamtfrakturrisikos aufgrund primär messtechnischer Befunde nicht übersehen werden. Für die DXA-Messungen sind diese Konstellationen in den nachfolgenden Kapiteln abgebildet. Das folgende Kapitel bietet eine Hilfe bei der Einschätzung des Gesamtfrakturrisikos bei denjenigen Patienten, die sich primär mit anderen messtechnischen Befunden als der DXA-Messung vorstellen.

4.3.1 Ableitung der Indikationsschwelle zur Basisdiagnostik für OD- und QUS-Verfahren aus deren Frakturrisikogradienten

Quantitative Ultraschallverfahren und Osteodensitometrieverfahren außer DXA an Wirbelsäule und Femur gestatten (mit unterschiedlichem Evidenzgrad und unterschiedlichen Risikogradienten) wie klinische Risikofaktoren auch eine Abschätzung des Frakturrisikos. Somit könnten sie vom Prinzip her auch zur Überprüfung einer Indikation zur Basisdiagnostik herangezogen werden. Im Gegensatz zu klinischen Risikofaktoren entstehen durch diese apparativen Untersuchungen zusätzliche Kosten. Dies wäre zu rechtfertigen, wenn dadurch Vorteile, beispielsweise in Form einer genaueren Risikoabschätzung, erzielt werden könnten. Bisher ist dies nicht schlüssig nachgewiesen worden und es gibt auch keine methodisch guten Studien, die zum Kosten-Nutzen-Verhältnis beim Einsatz solcher apparativen Zusatzuntersuchungen schlüssige Ergebnisse präsentiert hätten. Die Arbeitsgruppe empfiehlt demgemäß der-

artige Untersuchungen zur Überprüfung der Indikation zur Basisdiagnostik mit wenigen Ausnahmen nicht.

Viele Patienten präsentieren allerdings (z. B. als Ergebnis von IGeL-Leistungen) primär Ergebnisse von OD- oder QUS-Verfahren außerhalb der Risikokategorien, die in der Kurzfassung aufgeführt sind. Für diese Situationen bietet dieses Kapitel eine Hilfe bei der Einschätzung des Gesamtfrakturrisikos. Personen, bei denen die Messergebnisse in Abhängigkeit vom jeweiligen Verfahren und dem Lebensalter ein mehr als 20%iges 10-Jahres-Risiko für Frakturen wahrscheinlich machen, sollten eine Basisdiagnostik erhalten.

Alterskorrigierte relative Risiken errechnen sich bei prospektiven Kohortenstudien aus

- den standardisierten altersadjustierten Risikoverhältnissen (sRR) und bei Querschnittsstudien aus den korrigierten standardisierten altersadjustierten Odds-Verhältnissen (sOR, standardized odds ratios) des jeweiligen Gerätes für eine bestimmte Frakturart,
- der altersassoziierten Erhöhung des Risikos in höherem Lebensalter.

Aus ihnen kann die Z-Score Schwelle, oberhalb der das absolute 10-Jahres-Frakturrisiko von 20 % erreicht wird, berechnet werden.

Für die Schwellenwertberechnung wurde das 10-Jahres-Wirbelkörper- und Hüftfrakturrisiko zugrunde gelegt. Z-Score-Schwellenwerte auf der Basis von Risikogradienten für klinische Frakturen wurden hier nicht berechnet, da der Stellenwert von unterschiedlichen klinischen Frakturen hinsichtlich Morbidität und Mortalität sehr unterschiedlich ist und somit nicht konsistent bewertet werden kann.

Für die Risikoberechnung wurde das in Kapitel 4.1.14.5 näher erläuterte faktorielle Risikomodell zugrunde gelegt, wobei sich das absolute Frakturrisiko in Abhängigkeit von Alter und BMD, bzw. den Messgrößen der alternativen Messverfahren wie z. B. Osteodensitometrieverfahren (OD) außer DXA von Lendenwirbelsäule und Femur oder QUS, wie folgt ermittelt:

$$aR = aR_0 \times RR_{\text{Alter}} \times RR_{\text{OD/QUS, indiv}}$$

Hierbei ist aR das absolute 10-Jahres-Frakturrisiko, aR_0 dessen Referenzwert von 20 % im Alter von knapp 70 Jahren und bei unbekannter Knochendichte- bzw. QUS-Ergebnis, $RR_{\text{OD/QUS}}$ das durch die Knochendichte bzw. das QUS-Ergebnis implizierte relative Frakturrisiko im Vergleich zu einer Frau gleichen Alters.

Der Indexwert des 10-Jahres-Frakturrisikos von 20 % stellt den Populationsmittelwert bei unbekanntem OD/QUS-Ergebnis dar. Wird nun eine individuelle Person mit einem OD/QUS-Verfahren untersucht, das einen standardisierten Risikogradienten von sRR hat, so hat sie ein 20%iges Risiko bei einem Z-Score, der nicht bei 0, sondern um die Differenz $\Delta Z(\text{sRR})$ niedriger liegt, bei $-\Delta Z(\text{sRR})$. Der Grund liegt in dem exponentiellen Anstieg des Risikos mit abfallenden Messwerten, das dazu führt, dass der Mittelwert des Risikos gegenüber dem Mittelwert des OD/QUS-Ergebnisses zu niedrigeren Werten hin verschoben wird; je höher sRR, desto größer $\Delta Z(\text{sRR})$ (zur Berechnung von $\Delta Z[\text{sRR}]$ s. u., Beispielwerte in Tabelle 16 im gleichen Kapitel).

Weicht das Ergebnis der Patientin nun vom Wert $Z = -\Delta Z(\text{sRR})$ ab, so weicht ihr Risiko in dem Maße vom Wert 20 % ab, wie der Risikogradient des eingesetzten Verfahrens dies vorgibt.

Ein Beispiel: Sei $sRR = 2$ der Risikogradient des Verfahrens, so hätte eine Patientin mit einem Messergebnis von $Z = -\Delta Z(sRR) - 1$ ein relatives Risiko von 2 gegenüber einer Person mit einem Messergebnis von $Z = -\Delta Z(sRR)$ oder einer Population mit einem mittleren BMD/QUS-Wert von $Z = 0$.

Will man nun bestimmen, welchen Z-Score eine Patientin, deren altersassoziertes Risiko um den Faktor $1/RR$ vom Indexwert 20% abweicht, haben muss, damit sie die Risikoschwelle von 20% dennoch erreicht, so ergibt sich dies aus einem Gradienten mit einem um $\Delta Z(sRR)$ verminderten Z-Score-Abstand vom Individuum zur Population aus der Formel:

$$RR = sRR^{-(Z + \Delta Z[sRR])}$$

also

$$Z = -\log_{sRR} RR - \Delta Z(sRR) = -\ln RR / \ln sRR - \Delta Z(sRR)$$

Diese Formel kann für alle Verfahren, für die der altersadjustierte Risikogradient sRR bekannt ist, angewendet werden.

Ein Beispiel: Eine 61-jährige Frau hat ein altersassoziertes 10-Jahres-Frakturrisiko von knapp 10%, also um den Faktor 0,5 unter der Schwelle von 20% – mit anderen Worten, wenn z. B. ein QUS-Verfahren ein relatives Risiko des Patienten im Vergleich zum Altersnormalwert des Risikos von $RR \geq 2$ anzeigte, so läge das 10-Jahres-Frakturrisiko der Frau über 20%, die Indikation zur Basisdiagnostik wäre rechnerisch gegeben.

Für DXA ergibt sich die in Kapitel 4.1.14 hergeleitete Besonderheit, dass Unterschiede zwischen der Europäischen Population (Rotterdam-Studie) und den amerikanischen Normaldaten bestehen, dergestalt, dass

$$Z_{NHANES} = Z_{Rotterdam} + 0,11 + 0,019 \times (\text{Alter} - 70)$$

ist. Auf allen, also auch auf den europäischen DXA-Geräten, werden die Z-Scores aber immer relativ zur NHANES-Population angegeben. Bei einem mittleren Risikogradienten für Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen von 2,1 ist $\Delta Z = 0,37$. Somit gilt für DXA:

$$Z_{NHANES} = -\ln RR / \ln sRR - 0,26 + 0,019 \times (\text{Alter} - 70)$$

Für den Indexwert zur Basisdiagnostik ist RR gegeben durch

$$RR = 20\% / (\text{altersnormales Populationsrisiko}),$$

wobei das altersnormale Populationsrisiko dasjenige ist, das ohne Kenntnis der OD/QUS-Werte erwartet würde.

In Tabelle 15 sind die altersabhängig benötigten Z-Scores für das Alter von 50–90 Jahren und für standardisierte Risikogradienten von 1,2–2,8 aufgeführt. Für sRR -Werte zwischen 1,5 und 2,5 zeigt Abbildung 13 die altersabhängig benötigten Z-Scores, dazu, als durchgezogene Kurve, die Ergebnisse für DXA auf der Basis von NHANES-Z-Scores, d. h., die DXA-Kurve ist um den Faktor $\Delta Z = 0,37$ gegenüber dem entsprechenden Wert aus Tabelle 15 korrigiert.

Tabelle 15 Z-Score, ab dem ein 10-Jahres-Frakturrisiko von 20% überschritten ist, in Abhängigkeit vom Alter der Patientin und dem standardisierten Risikogradienten des Gerätes.¹

Alter \ sRR	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.4	2.6	2.8
50	-10.0	-7.0	-5.5	-4.7	-4.1	-3.7	-3.4	-3.1	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.3
51	-9.5	-6.6	-5.2	-4.4	-3.9	-3.5	-3.2	-3.0	-2.8	-2.6	-2.4	-2.3	-2.2
52	-8.9	-6.3	-4.9	-4.2	-3.7	-3.3	-3.0	-2.8	-2.7	-2.4	-2.3	-2.2	-2.1
53	-8.4	-5.9	-4.7	-3.9	-3.4	-3.1	-2.9	-2.7	-2.5	-2.3	-2.2	-2.1	-2.0
54	-7.8	-5.5	-4.4	-3.7	-3.2	-2.9	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	-2.0	-1.9
55	-7.3	-5.1	-4.1	-3.4	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	-1.9	-1.9	-1.8
56	-6.7	-4.8	-3.8	-3.2	-2.8	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	-1.9	-1.8	-1.7	-1.7
57	-6.2	-4.4	-3.5	-2.9	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	-2.0	-1.8	-1.7	-1.6	-1.6
58	-5.6	-4.0	-3.2	-2.7	-2.4	-2.2	-2.0	-1.9	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.5
59	-5.1	-3.6	-2.9	-2.5	-2.2	-2.0	-1.8	-1.7	-1.7	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4
60	-4.5	-3.2	-2.6	-2.2	-2.0	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.3	-1.3
61	-4.0	-2.8	-2.3	-2.0	-1.8	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.3	-1.3	-1.2	-1.2
62	-3.5	-2.5	-2.0	-1.7	-1.5	-1.4	-1.3	-1.3	-1.2	-1.2	-1.1	-1.1	-1.1
63	-2.9	-2.1	-1.7	-1.5	-1.3	-1.2	-1.2	-1.1	-1.1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
64	-2.4	-1.7	-1.4	-1.2	-1.1	-1.1	-1.0	-1.0	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9
65	-1.8	-1.4	-1.1	-1.0	-0.9	-0.9	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8
66	-1.3	-1.0	-0.8	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7
67	-0.8	-0.6	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6
68	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5	-0.5
69	0.2	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.5
70	0.7	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4
71	1.2	0.8	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	-0.1	-0.2	-0.2	-0.3
72	1.7	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2
73	2.2	1.5	1.1	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.3	0.1	0.0	0.0	-0.1
74	2.7	1.8	1.3	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.2	0.1	0.0	0.0
75	3.1	2.1	1.6	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.3	0.2	0.1	0.1
76	3.5	2.4	1.8	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1
77	3.9	2.7	2.0	1.6	1.3	1.1	1.0	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2
78	4.3	2.9	2.2	1.8	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3
79	4.7	3.2	2.4	2.0	1.6	1.4	1.2	1.0	0.9	0.7	0.6	0.4	0.3
80	5.0	3.4	2.6	2.1	1.8	1.5	1.3	1.1	1.0	0.8	0.6	0.5	0.4

Tabelle 15 (Fortsetzung)

Alter \ sRR	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.4	2.6	2.8
81	5.4	3.7	2.8	2.2	1.9	1.6	1.4	1.2	1.1	0.9	0.7	0.6	0.5
82	5.7	3.9	2.9	2.4	2.0	1.7	1.5	1.3	1.2	0.9	0.8	0.6	0.5
83	5.9	4.1	3.1	2.5	2.1	1.8	1.6	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6
84	6.2	4.2	3.2	2.6	2.2	1.9	1.7	1.5	1.3	1.1	0.9	0.7	0.6
85	6.4	4.4	3.4	2.7	2.3	2.0	1.7	1.5	1.4	1.1	0.9	0.8	0.6
86	6.6	4.5	3.4	2.8	2.4	2.0	1.8	1.6	1.4	1.1	1.0	0.8	0.7
87	6.7	4.6	3.5	2.9	2.4	2.1	1.8	1.6	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7
88	6.9	4.7	3.6	2.9	2.5	2.1	1.9	1.7	1.5	1.2	1.0	0.9	0.7
89	7.1	4.8	3.7	3.0	2.5	2.2	1.9	1.7	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8
90	7.2	4.9	3.8	3.1	2.6	2.2	2.0	1.8	1.6	1.3	1.1	0.9	0.8

¹ Gültig für Geräte, die signifikante Risikogradienten für Wirbelkörper und Hüftfrakturen zeigen (nicht für DXA). Untersuchungen bei Patientinnen in Altersbereichen, in denen keine fettgedruckten Werte für den jeweiligen Risikogradienten vorliegen, sind wenig sinnvoll, da entweder (bei Jüngeren) die für eine Indikation zur Basisdiagnostik nötigen Z-Score-Werte nur sehr selten (< 2,5% der Normalbevölkerung) gemessen werden dürften bzw. (bei Älteren) der Indexwert von 20% bereits ohne apparative Messung alleine aufgrund des Alters erreicht wäre.

Beispiel: Bei einer 65-jährigen Patientin und einer SOS-Messung auf dem Achilles+ (sRR = 2,0) mit einem Z-Score von –0,8 und niedriger wäre dieses Risiko überschritten.

Ein Blick auf fettgedruckten Werte der Tabelle zeigt, dass ein Einsatz von Geräten mit niedrigem Risikogradienten nur in einem sehr schmalen Altersband Sinn machen kann: ein Gerät mit z. B. einem Risikogradienten von 1,4 würde nur für Patientinnen im Alter von etwa 62 bis 68 Jahren mit einiger Wahrscheinlichkeit Entscheidungsrelevante Ergebnisse liefern, da außerhalb dieses Altersbereiches die Z-Score Werte entweder (bei Jüngeren) so niedrig liegen müssten (<–2), dass dies nur in seltenen Fällen (etwa 2,5% der Patientinnen) der Fall sein dürfte und damit nur in solch seltenen Fällen eine Zusatzinformation gewonnen würde oder (bei Älteren) dass das geschätzte 10-Jahres-Risiko alleine aufgrund des Alters mit größter Wahrscheinlichkeit erfüllt wäre und somit sowieso eine Indikation zur Basisdiagnostik gegeben wäre. Bei jüngeren Patienten mag es Ausnahmen geben, dann nämlich, wenn klinische Risikofaktoren schon ein gegenüber dem altersnormalen Wert erhöhtes Risiko anzeigen (allerdings müsste dann für dieses Verfahren bereits Evidenz bestehen, wie hoch der standardisierte Risikogradient nach Adjustierung um diese klinischen Risikofaktoren ist).

Der Korrekturterm $\Delta Z(sRR)$ kann auch als Multiplikator $c(sRR)$ beschrieben werden, wobei

$$c(sRR) = sRR^{-AZ(sRR)} = \exp - (0,5 \cdot (\ln(sRR)))^2$$

Mit anderen Worten: Das relative Frakturrisiko eines Patienten im Vergleich zu einem Patienten durchschnittlichen Frakturrisikos ist um einen Faktor c kleiner als das Frak-

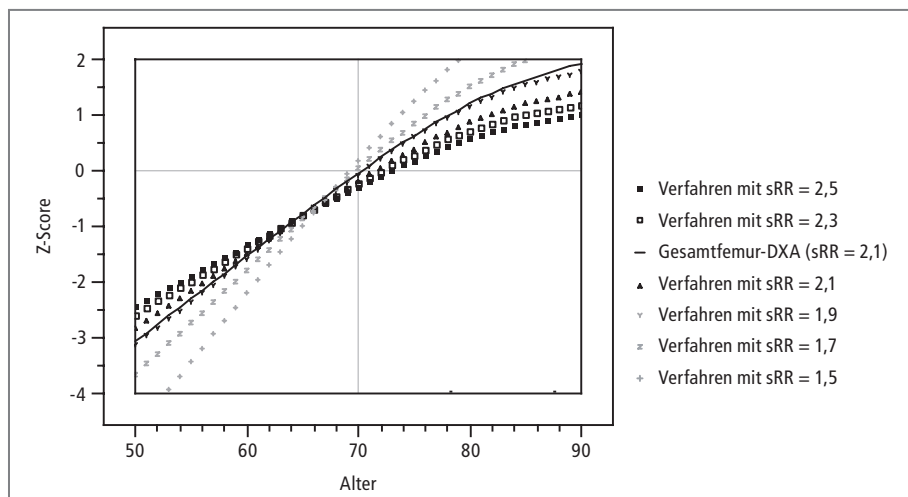


Abbildung 13 Z-Score-Grenzwerte, bei denen für Verfahren mit unterschiedlichen standardisierten Risikogradienten sRR ein 10-Jahres-Frakturrisiko an Wirbelkörpern oder proximalem Femur von 20 % erreicht wird, beispielsweise für ein Verfahren mit sRR = 1,7 im Alter von 70 Jahren bei ungefähr $Z = 0$ (vgl. auch Abb. 8). Die DXA-Kurve weicht trotz gleichen sRR = 2,1 von der Kurve für sonstige Geräte mit sRR = 2,1 etwas ab, da die NHANES-Daten, die für die Bestimmung der Z-Scores zugrunde gelegt werden, nicht exakt mit $Z\text{-Scores}_{\text{Rotterdam}}$ übereinstimmen, da in den Niederlanden eine etwas langsamere Altersabhängigkeit der Knochendichte vorliegt und ein entsprechend niedrigeres Frakturrisiko angenommen wird.

turrisiko dieses Patienten gegenüber einem Patienten durchschnittlichen Messwerts, wie es sich direkt aus sRR^{-Z} errechnet, und dieser Faktor steigt mit steigendem sRR, während er unabhängig vom Z-Score-Ergebnis des Patienten ist.

Die exakten Werte von $\Delta Z(sRR)$ und $c(sRR)$ hängen von der Verteilung der Messwerte ab, insbesondere der Breite der Verteilung: Je schmäler die Verteilung, desto geringer der Korrekturterm. Bei Annahme einer Normalverteilung ergeben sich die in Tabelle 16 aufgeführten Korrekturterme. Infolge des Einflusses der Verteilungsbreite können diese Werte nur als Anhaltspunkt gelten; in Anbetracht der Größenordnung der Richtigkeitsfehler der Osteodensitometrie-Messergebnisse ist eine grobe Abschätzung von $\Delta Z(sRR)$ im Bereich von 0,2–0,4 für typische sRR-Werte von ihrer Genauigkeit her ausreichend.

Tabelle 16 Korrekturterme zur Umrechnung eines standardisierten Risikogradienten eines Verfahrens bzw. eines Z-Scores, wenn diese zur Risikobestimmung eines individuellen Patienten im Vergleich zu einer Person durchschnittlichen Frakturrisikos anstelle einer Person durchschnittlichen BMDs herangezogen werden sollen. Annahme: Messergebnisse der Osteodensitometrie, normal verteilt.

sRR	$\Delta Z(sRR)$	$c(sRR)$	$c \times rRR$
1,5	0,20	0,92	1,38
1,9	0,32	0,81	1,55
2,1	0,37	0,76	1,59
2,6	0,48	0,63	1,65

Risikoabschätzung auf Basis von Osteodensitometrie und Ultraschallverfahren

Die Z-Score-Schwellenwerte zur Erreichung eines 10-Jahres-Wirbelkörperfrakturrisikos von 20% sind in Tabelle 15 dargestellt. Für die Berechnung sind lediglich das Alter und der standardisierte Risikogradient des Verfahrens notwendig, wobei für dieses eine feste Messgröße auszuwählen ist.

Die Risikogradienten aller gängigen Osteodensitometrie- und Quantitativen Ultraschallverfahren sind in den Tabellen 21 und 22 zusammengestellt. Dort findet sich auch jeweils fettgedruckt die Messgröße, die die beste Frakturprädiktivität zeigt und infolge dessen präferiert werden sollte. Für die Bestimmung der Z-Scores sollten die standardisierten Risikogradienten für Wirbelkörper- bzw. Hüftfrakturen aus Tabelle 21 und Tabelle 22 abgelesen, mittels Tabelle 15 die beiden dazugehörigen Z-Score-Grenzwerte ermittelt und aus diesen beiden Werten der Mittelwert genommen werden (gleiche Gewichtung von Wirbelkörper- und Hüftfrakturen, Empfehlungsgrad D). Dieser stellt dann den Grenzwert dar, unterhalb dessen ein mindestens 20%iges gewichtetes 10-Jahres-Frakturrisiko zu erwarten und damit eine Basisdiagnostik indiziert wäre.

Finden sich in den Tabellen 21 und 22 für ein Verfahren nur Risikogradienten entweder für Wirbelkörper- oder für Hüftfrakturen und ist das Ergebnis *für die jeweils andere Frakturart unbekannt oder nichtsignifikant*, so muss man konservativ für die andere Fraktur davon ausgehen, dass kein Zusammenhang mit dem Z-Score des Verfahrens besteht, also $sRR = 1$ ist. Somit kann für diese Frakturart nur das normale altersassoziierte Risiko angesetzt werden. Die Differenz zwischen diesem Wert und dem 20%-Indexwert muss dann aufgrund des bekannten Risikogradienten für die eine Frakturart erreicht werden, um die Indikation für eine Basisdiagnostik zu stellen. Ein Beispiel hierfür ist das DBM-Sonic-QUS-Gerät, das nur für Wirbelkörperfrakturen, nicht aber für Hüftfrakturen einen signifikanten Risikogradienten (mit $sRR = 1,5$) gezeigt hat. Vernachlässigt man den altersabhängig unterschiedlichen Mix aus Wirbelkörper- und Hüftfrakturen, so kann in grober Näherung ein mittlerer Risikopatient von 1,2–1,3 angenommen werden. Diese sRR -Werte können dann in Tabelle 15 zur Bestimmung der Z-Score-Schwelle verwendet werden.

Eine andere Situation ist für die QCT und die Single-slice-pQCT gegeben. Hier können die Risikogradienten für Wirbelkörper und Hüftfrakturen *nur mit zwei unterschiedlichen Variablen* abgeschätzt werden. Bei der QCT müsste eine Wirbelsäulenmessung für die Wirbelkörperfrakturrisikoabschätzung herangezogen werden ($sRR = 2,3$; Evidenzgrad 2b, Tab. 21) und eine CTXA-Messung an der Hüfte zur Abschätzung des Hüftfrakturrisikos ($sRR = 2,4$; Evidenzgrad 5, Tab. 21), zusammen also ein effektiver Risikogradient für Frakturen zwischen 2,3 und 2,4, also besser als jegliches andere Verfahren, allerdings mit schwacher Evidenz. Für pQCT am ultradistalen Radius (4%-Messort) müsste eine Messung der Fläche der Kortikalis für die Wirbelkörperfrakturrisikoabschätzung herangezogen werden ($sRR = 1,9$; Evidenzgrad 3b, Tab. 21) und eine Messung der integralen BMD zur Abschätzung des Hüftfrakturrisikos ($sRR = 2,6$; Evidenzgrad 3b, Tab. 21), zusammen also ein effektiver Risikogradient von etwa 2,2, auch ein sehr starker Risikogradient, wenn auch auf der Basis von Daten mit mäßiger Evidenz.

Tabelle 17 Eignung verschiedener röntgenbasierter Verfahren zur Indikation zur Basisdiagnostik, Frakturrisikoabschätzung und Prädiktion des Therapieerfolges. Unter den verschiedenen Variablen, die für ein spezifisches Gerät zur Verfügung stehen, ist (sind) die Variable(n) **fett** gedruckt, deren Verwendung als Kriterium empfohlen wird (sind es mehrere Variablen, muss sich der Anwender prinzipiell fest für eine entscheiden und sollte nicht wahlweise den niedrigeren Wert beider Variablen verwenden).

Verfahren	Messort	Variable	Evidenz Indikation Basisdiagnostik	Evidenz Indikation Therapie	Evidenz Prädiktion Therapieerfolg
DXA	Femur	BMD	nicht nötig, da Referenzverfahren	Eignung nachgewiesen EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B
	Lendenwirbelsäule	BMD p.a.	nicht nötig, da Referenzverfahren	Eignung nachgewiesen EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B
		BMD lateral	nicht sinnvoll: DXA Femur und Lendenwirbelsäule sollten gemessen werden	Eignung begründet EBM Grad D (nur WKFrakt-Daten)	Eignung unklar
	Ganzkörper	BMD	nicht sinnvoll: DXA Femur und Lendenwirbelsäule sollten gemessen werden	Eignung begründet vermutet EBM Grad D (nur HüftFrakt-Daten)	Eignung unklar
SXA/ pDXA	proximaler Radius	BMD	Eignung nachgewiesen EBM Grad A	Eignung nachgewiesen EBM Grad A	Eignung unklar
	distaler Radius	BMD	Eignung nachgewiesen EBM Grad A	Eignung nachgewiesen EBM Grad A	Eignung unklar
	ultradistaler Radius	BMD	Eignung wahrscheinlich EBM Grad C	Eignung wahrscheinlich EBM Grad C	Eignung unklar
	Calcaneus	BMD	Eignung nachgewiesen EBM Grad A	Eignung nachgewiesen EBM Grad A	Eignung unklar
DXL	Calcaneus	BMD	Eignung unklar	Eignung unklar	Eignung unklar
DXR	Meta-carpalia	BMD	Eignung wahrscheinlich EBM Grad C	Eignung wahrscheinlich EBM Grad C	Eignung unklar
pQCT Einzel-schicht	ultradistaler Radius (4 % Ulnalänge)	BMD integral	Eignung wahrscheinlich EBM Grad C (nur HüftFrakt)	Eignung zweifelhaft Negativbewertung EBM Grad C ¹	Eignung unklar

Fußnoten siehe Seite 140

Tabelle 17 (Fortsetzung)

Ver-fahren	Messort	Variable	Evidenz Indikation Basisdiagnostik	Evidenz Indikation Therapie	Evidenz Prädiktion Therapieerfolg
pQCT Einzel-schicht	ultra-distaler Radius (4 % Ulnalänge)	BMD Spongiosa	Eignung wahr-scheinlich EBM Grad C (nur HüftFrakt)	Eignung zweifelhaft Negativbewertung EBM Grad C ²	Eignung unklar
		BMD Kortikalis	Eignung zweifelhaft Negativbewertung EBM Grad C	Eignung zweifelhaft Negativbewertung EBM Grad C	Eignung unklar
		Fläche Kortikalis	Eignung wahr-scheinlich EBM Grad C (nur WKFrakt-Daten)	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
pQCT Mehr-schicht	Radius Diaphyse	BMD integral	Eignung wahr-scheinlich EBM Grad C	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
	Radius Meta-physe	Kortikalis-flächen-Anteil	Eignung wahr-scheinlich EBM Grad C	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
	distaler Radius	BMD integral	Eignung wahr-scheinlich EBM Grad C	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
		BMD Spongiosa	Eignung wahr-scheinlich EBM Grad C	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
QCT	Wirbel-säule	BMD Spongiosa	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung begründet vermutet EBM Grad D ³	Eignung unklar
QCT CTXA	Femur	BMD DXA-äquiv. Gesamt-femur	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung begründet vermutet EBM Grad D ⁴

¹ Die Abwertung erfolgte aufgrund der Negativergebnisse für Wirbelkörperfrakturen; für Hüftfrakturen ergab sich EBM Grad C (lediglich 1 Studie).

² Die Abwertung erfolgte aufgrund der Negativergebnisse für Wirbelkörperfrakturen; für Hüftfrakturen ergab sich EBM Grad B (2 Studien).

³ Für Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein risikoäquivalenter Z-Score von $-0,8$, identisch mit einer Indikations-schwelle von $-0,8$ EBM Grad B, keine Daten zu Hüftfrakturrisiko.

⁴ Daten des Herstellers zeigen eine Korrelation zwischen dem DXA-äquivalenten Gesamt-femur-CTXA-Wert und am gleichen Patientenkollektiv gemessenen DXA-Gesamt-femur-Wert mit einem RMS-Fehler von $0,044 \text{ g/cm}^2$ ($r = 0,97$; $n = 69$). Weitere unveröffentlichte Daten der Eurofors-Studie zeigen einen RMS-Fehler von $0,054 \text{ g/cm}^2$ ($r = 0,83$; $n = 91$). Da damit die Variabilität zwischen CTXA- und DXA-Gesamt-femur nur etwa $0,3$ – $0,4$ T-Scores beträgt, ist davon auszugehen, dass mittels CTXA identifizierte Hochrisikopatienten auch auf Therapie ansprechen (Empfehlungsgrad D).

Tabelle 18 Eignung verschiedener quantitativer Ultraschallverfahren zur Indikation zur Basisdiagnostik, Frakturrisikoabschätzung und Prädiktion des Therapieerfolges.

Gerät	Messort	Variable	Evidenz Indikation Basisdiagnostik	Evidenz Indikation Therapie	Evidenz Prädiktion Therapie- erfolg
Achilles/ Achilles+	Calcaneus	BUA	Eignung belegt EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung unklar
		SOS	Eignung belegt EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung unklar
		Stiffness- Index	Eignung belegt EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung unklar
Achilles Express	Calcaneus	Stiffness- Index	Eignung unklar	Eignung unklar	Eignung unklar
Achilles Insight	Calcaneus	Stiffness- Index	Eignung begründet vermutet EBM Grad D ⁵ (nur für Hüftfrakturen)	Eignung unklar ⁵	Eignung unklar
DTU-one	Calcaneus	BUA	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
		SOS	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
UBA 575	Calcaneus	BUA	Eignung belegt EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung unklar
		SOS ⁴	Eignung wahr- scheinlich EBM Grad C	Eignung wahrschein- lich EBM Grad C	Eignung unklar
UBIS 3000/ 5000	Calcaneus	BUA	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung wahrschein- lich EBM Grad C	Eignung unklar
		SOS	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung wahrschein- lich EBM Grad C	Eignung unklar
Cuba Clinical	Calcaneus	BUA	Eignung belegt EBM Grad A	Eignung begründet vermutet EBM Grad D ¹	Eignung unklar
		VOS	Eignung unklar	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar

Tabelle 18 (Fortsetzung)

Gerät	Messort	Variable	Evidenz Indikation Basisdiagnostik	Evidenz Indikation Therapie	Evidenz Prädiktion Therapie- erfolg
QUS-2	Calcaneus	BUA	Eignung bedingt belegt EBM Grad B ²	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
Sahara	Calcaneus	BUA	Eignung belegt EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung unklar
		SOS	Eignung belegt EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung unklar
		QUI	Eignung belegt EBM Grad A	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung unklar
		Est. BMD	Eignung unklar	Eignung unklar	Eignung unklar
DBM Sonic 1200/BP	Finger- phalangen	AD-SoS	Eignung bedingt belegt EBM Grad B (nur für WkFrakt) ⁶	Eignung unklar ³	Eignung unklar
Omni- sense	Finger- phalangen	SOS	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung wahrschein- lich EBM Grad C	Eignung unklar
	Radius	SOS	Eignung bedingt belegt EBM Grad B	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar
	Tibia	SOS	Eignung zweifelhaft Negativbewertung EBM Grad B	Eignung zweifelhaft Negativbewertung EBM Grad C	Eignung unklar
	metatarsal	SOS	Eignung wahr- scheinlich EBM Grad C	Eignung begründet vermutet EBM Grad D	Eignung unklar

¹ Die Abwertung im Evidenzgrad erfolgte aufgrund der einzigen, nicht numerisch auswertbaren Studie für Wirbelkörperfrakturen; für Hüftfrakturen und klinische Frakturen ergab sich ein Evidenzgrad von A

² Nur 1 Studie. Ungewöhnlich diskrepante DXA LWS und Femurergebnisse führen zu großer Varianz der korrigierten sOR-Werte (unkorr. sOR = 2,35).

³ Die Abwertung erfolgte aufgrund der unklaren Ergebnisse für Hüftfrakturen; für Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein EBM Grad B.

⁴ SOS trotz besserer Risikogradienten aufgrund der unzulänglichen Datenlage (nur jeweils 1 Studie) nicht als präferierte Variable gewählt.

⁵ Übernahme der Schwellenwerte des Achilles+ aufgrund von Korrelationsuntersuchungen (s. Anm. 14 in Tab. 22); aufgrund der Evidenzlage beim Achilles+ nur für Hüftfrakturen möglich.

⁶ Risikoabschätzung nur in Bezug auf WK-Frakturen möglich

Neben der numerischen Berechnung der Indikationsschwelle ist auch der Evidenzgrad eines Verfahrens zu beachten. Dieser wurde in den Tabellen 17 und 18 für die Indikation zur Basisdiagnostik dergestalt bewertet, dass Anzahl und Qualität der Studien zur Wirbelkörper- und Hüftfrakturprädiktion gemeinsam bewertet wurden. Beispielsweise wäre es für den Empfehlungsgrad A nötig, dass mehrere konsistente prospektive Kohortenstudien über Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen vorliegen (für die Therapieindikation wurde hingegen für den Empfehlungsgrad A das schärfere Kriterium, dass sowohl für Wirbelkörper- als auch für Hüftfrakturen mehrere konsistente prospektive Kohortenstudien vorliegen, gefordert). Als Begründung wird das Argument gesehen, dass beide genannten Frakturarten das Risiko künftiger osteoporotischer Frakturen erhöhen und somit eine weitere diagnostische Abklärung indiziert erscheint, wenn einerseits ausreichende Evidenz für die Prädiktionskraft hinsichtlich einer oder der anderen Frakturart besteht und andererseits das numerische Kriterium der Z-Score-Schwelle unter Hinzuziehung beider Frakturgradienten erfüllt ist.

Ein Ranking der Verfahren nach Evidenzgrad ergibt folgende Gruppierung:

Mit **Empfehlungsgrad A** wurden eingestuft:

- periphere absorptiometrische Verfahren
 - BMD von SXA, DXA, pDXA an proximalem und distalem Radius
 - BMD von SXA, DXA, pDXA am Calcaneus
- transversale Transmissions-QUS-Verfahren am Calcaneus
 - SOS und Stiffness-Index vom Achilles/Achilles+ am Calcaneus
 - BUA vom UBA575+ am Calcaneus
 - BUA vom Cuba Clinical am Calcaneus

Auch DXA von Wirbelsäule und Femur hätten die Kriterien erfüllt, aber sie sind ja Teil der Basisdiagnostik und nicht vorgeschaltet.

Mit **Empfehlungsgrad B** wurden eingestuft:

- transversale Transmissions-QUS am Calcaneus
 - SOS vom DTU-one am Calcaneus
 - SOS vom UBIS 3000/5000 am Calcaneus
 - BUA vom QUS-2 am Calcaneus
 - BUA und SOS vom Sahara am Calcaneus
- transversale Transmissions-QUS an den Fingerphalangen
 - AD-SoS vom DBM Sonic 1200/BP an den Fingerphalangen (nur für Wirbelkörperfrakturen)
- axiale Transmissions-QUS an den Fingerphalangen
 - SOS vom Omnisense an den Fingerphalangen
 - SOS vom Omnisense am Radius

Mit **Empfehlungsgrad C** wurden eingestuft:

- periphere absorptiometrische Verfahren
 - BMD von SXA, DXA, pDXA am ultradistalen Radius
- DXR der Metacarpalia
 - kortikale BMD
- QCT der Wirbelsäule
 - trabekuläre BMD

- pQCT des Radius
 - BMD und Kortikalis-Flächenanteil von Mehrschicht-pQCT des Radius
 - integrale BMD von Einzelschicht-pQCT des ultradistalen Radius
 - Kortikalisfläche von Einzelschicht-pQCT des ultradistalen Radius (nur Wirbelkörperfrakturen)
 - Spongiosa-BMD von Einzelschicht-pQCT des ultradistalen Radius (nur Hüftfrakturen)
- axiale Transmissions-QUS an den Fingerphalangen
 - SOS vom Omnisense an den Metatarsalia

Mit **Empfehlungsgrad D** wurden eingestuft:

- QCT des proximalen Femurs
 - BMD von CTXA-QCT des Femurs
- transversale Transmissions-QUS-Verfahren am Calcaneus
 - SOS, Stiffness-Index vom Achilles Insight am Calcaneus

Unklar ist die Eignung von:

- DXL am Calcaneus
 - BMD
- transversale Transmissions-QUS-Verfahren am Calcaneus
 - Stiffness-Index vom Achilles Express

Zweifelhaft ist die Eignung von:

- pQCT des Radius
 - kortikale BMD von Einzelschicht-pQCT des ultradistalen Radius (Negativ-Empfehlungsgrad C)
- axiale Transmissions-QUS an der Tibia
 - SOS vom Omnisense (Negativ-Empfehlungsgrad C)

Geschlechtsabhängigkeit

Grundsätzlich gelten die gleichen methodischen Anforderungen für die Ermittlung der Schwellenwerte für eine Indikation zur Basisdiagnostik auch für Männer. Verfahrensspezifisch muss geprüft werden, ob die Risikogradienten für Männer und Frauen ähnlich sind und ob die Unterschiedlichkeit der Frakturinzidenz durch die Unterschiede im BMD- bzw. QUS-Messwert erklärt werden kann. Wird beides bejaht, so könnte das Frakturrisiko von Männern und Frauen anhand desselben Referenzkollektivs und mit denselben Z-Score-Schwellenwerten abgeschätzt werden. Insgesamt ist die Datenlage jedoch noch zu dürrig, als dass vom DVO hier eine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Kombination der Risiko-Informationen zur Indikation von Basisdiagnostik

Grundsätzlich kann das durch OD- oder QUS-Verfahren ermittelte Frakturrisiko durch Informationen über klinische Risikofaktoren moduliert werden. Da aber nur wenige Studien zur Frage der Unabhängigkeit derartiger Risikobeiträge in Kombination mit den QUS- oder OD-Verfahren vorliegen, kann hier keine spezifische Vorgehensweise empfohlen werden.

Indikation zur Röntgenuntersuchung anstelle von DXA im Rahmen der Basisdiagnostik

Die zentrale DXA-Untersuchung stellt eine essenzielle Komponente der Basisdiagnostik dar. Ist ein Zugang zur DXA-Untersuchung nicht möglich, liegen aber alternativ Ergebnisse von sonstigen OD- oder QUS-Verfahren vor, so könnte nach der vorstehenden Methodik geprüft werden, ob eine Indikation zur Basisdiagnostik, in der eine Röntgenuntersuchung durchgeführt wird, gegeben ist (es würden dieselben Schwellenwerte wie für die Indikation zur herkömmlichen Basisdiagnostik gefordert). Wäre dies der Fall, so könnte als Ersatz zur DXA eine laterale Röntgenaufnahme der Brust- und Lendenwirbelsäule, ggf. in Kombination mit den entsprechenden antero-posterioren Röntgenaufnahmen) Aufschluss darüber geben, ob osteoporosetypische Wirbelkörperfrakturen bereits vorliegen. Bei Bestätigung des Vorliegens einer Wirbelkörperfraktur wäre nicht nur das Risiko, weitere Frakturen zu erleiden, erhöht, sondern auch ein Ansprechen auf spezifische Pharmakotherapie wahrscheinlich, und so wäre auch eine Indikation für eine spezifische Pharmakotherapie gegeben.

Dieses alternative Vorgehen wird von der Arbeitsgruppe aber nicht empfohlen (Negativ-Empfehlungsgrad D). Der Grund ist die Strahlenbelastung von Röntgenaufnahmen (etwa 1 mSv): Aufgrund der geringen Sensitivität bzw. Spezifität von OD- bzw. QUS-Verfahren für die Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen würden entweder relativ viele Röntgenaufnahmen mit negativem Befund erstellt werden (unnötige Strahlenbelastung), laut OPUS-Studie wäre das für QUS-Verfahren bei etwa 2 von 3 oder 3 von 4 Patientinnen zu erwarten (Gluer et al. 2004), oder es würde eine große Anzahl von Patienten mit Wirbelkörperfrakturen nicht untersucht, also auch nicht diagnostiziert werden (falsch-negative Befunde).

Gluer CC, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. J Bone Miner Res 2004; 19(5): 782–93.

4.3.2 Frakturrisikoabschätzung über Laboruntersuchungen

Knochenmarker

Erhöhte biochemische Parameter des Knochenabbaus im Blut und/oder im Urin haben sich bei Frauen und Männern in Studien als ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen erwiesen (Empfehlungsgrad A für Frauen, B für Männer).

Die mangelnde Standardisierung dieser Parameter unter klinischen Alltagsbedingungen und die fehlende Evaluation im Kontext mit anderen Risikofaktoren lässt aber generelle Empfehlungen für den Einsatz in der Routinediagnostik zurzeit noch nicht zu (Empfehlungsgrad D).

Es gibt eine Vielzahl von biochemischen Umbauparametern, die – im Urin oder im Serum gemessen – mit der Aktivität des Knochenabbaus bzw. des Knochenbaus assoziiert sind. Im Wesentlichen handelt es sich um Kollagenabbaubestandteile und von den osteoblastären Zellen produzierte Substanzen (Review; Garnero u. Delmas 2004).

Prospektive Studien zur Wertigkeit von Knochenanbaumarkern zur Frakturvorhersage haben widersprüchliche Resultate ergeben. Sowohl erhöhte als auch erniedrigte Markerkonzentrationen sowie kein Zusammenhang haben sich mit dem nachfolgenden Frakturrisiko ergeben (Garnero et al. 1996; Ross et al. 2000; van Daele et al. 1996). Im Gegensatz dazu sind die Assoziationen zwischen erhöhten Resorptionsmarkern und erhöhter Frakturanfälligkeit sehr konsistent: Riis et al. (1996) haben berichtet, dass frühpostmenopausale Frauen mit hohen Resorptionsmarkern ein 2-fach höheres Risiko hatten, vertebrale und periphere Frakturen während einer 15-jährigen Nachbeobachtung zu erleiden, als Frauen mit niedrigen Resorptionsmarkern. Dabei war dieses Risiko additiv zum Risiko der Ausgangsknochendichte. Ähnliche Ergebnisse haben 3 andere prospektive Studien erbracht (EPIDOS, Rotterdam und OFELY). In diesen Studien waren hohe Resorptionsmarker mit einem erhöhten Risiko für Schenkelhalsfrakturen, vertebrale Frakturen und andere periphere Frakturen in der Folgezeit verbunden (Garnero et al. 1996; 2000; Gerdhem et al. 2004; Robbins et al. 2005; Ross et al. 2000; van Deale et al. 1996; Weel et al. 1999). In diesen Studien zeigte sich für Werte, die über dem oberen Grenzwert prämenopausaler Frauen lagen (d. h. + 2 SD und mehr), ein 2-fach erhöhtes Frakturrisiko. Dies ließ sich sowohl für Serum-CTX (Garnero et al. 1996) als auch Urin-CTX und freies Desoxypyridinolin (van Daele et al. 1996) zeigen. Die prädiktive Bedeutung der Marker war auch hier unabhängig von der der Knochendichtemessung. Auch bei älteren Männern haben sich Knochenresorptionsmarker als prädiktiv für Frakturen erwiesen (Meier et al. 2005). Serumkonzentrationen von unterkarboxyliertem Osteocalcin waren in mehreren Studien älterer Frauen ebenfalls prädiktiv für Schenkelhalsfrakturen (Szulc et al. 1993; 1996; Vergnaud et al. 1997). Werte über dem prämenopausalen oberen Grenzwert waren mit einem 2- bis 3-fach erhöhten Schenkelhalsfrakturrisiko verknüpft. Bisher sind die Knochenmarker nur gut für Frauen evaluiert. Als Referenz sollte man die Normalwerte 30- bis 45-jähriger gesunder prämenopausaler Frauen nehmen, d. h. nach Abschluss des Knochenwachstums und noch vor Eintritt des Knochenverlustes. Eine Vergleichbarkeit verschiedener Assays ist momentan noch problematisch. Die Arbeitsgruppe wird in ähnlicher Weise, wie dies für andere derzeit für die Routinediagnostik noch nicht vom DVO empfohlene diagnostische bildgebende Verfahren der Fall ist, eine Analyse der aktuellen Evidenz der einzelnen biochemischen Knochenmarker nachliefern und die Leitlinie in diesem Punkt ergänzen.

Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(1): 50–63.

► Nichtsystematischer Review

Garnero P, Hausher E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The Epidos prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531–8.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(8): 1526–36.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Vaananen HK, Akesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 386–93.

- Evidenzgrad 2b Oxford
- Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(4): 579–87.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Riis SBJ, Hansen AM, Jensen K, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause-equal risk factors for future fracture. A 15 year follow-up study. *Bone* 1996; 19: 9–12.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 149–54.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: A prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 76–82.
- Evidenzgrad 1b Oxford
- Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993; 91: 1769–74.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risks of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone* 1996; 5: 487–8.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JPTM, Birkenhager JC, Pols HAP. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: The Rotterdam study. *BMJ* 1996; 312: 482–3.
- Evidenzgrad 4 Oxford
- Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 719–24.
- Evidenzgrad 2b Oxford
- Weel AEAM, Seibel MJ, Hofman A, et al. Which fractures are associated with high bone resorption in elderly women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: S160.
- Evidenzgrad 2b Oxford

4.3.3 Genetische Untersuchungen

Genetische Untersuchungen sind als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen noch nicht ausreichend evaluiert (Empfehlungsgrad D).

Zehn Jahre nach Veröffentlichung der ersten Publikationen zwischen Knochendichte bzw. Knochenbrüchen und bestimmten Genpolymorphismen gibt es immer noch keine genetische Bestimmung, die in die Routinediagnostik der Osteoporose Einzug gehalten hätte. Zwar ist bekannt, dass der Osteoporose eine hohe erbliche Komponente zukommt, aber es zeichnet sich ab, dass daran viele verschiedene Gene beteiligt sind und der Einfluss einzelner Gene kaum über 10% der Variabilität der Knochenmasse liegen dürfte. Die bisherigen Studien weisen eine zu geringe Größe, einen Mangel an Reproduzierbarkeit und wenige Analysen bezüglich Gen-Gen und Gen-Umweltinteraktionen auf. Es gibt einzelne Polymorphismen, für die die Datenlage etwas besser ist. Für Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor gibt es eine Reihe von Studien mit allerdings inkonsistenten Befunden (Thakkinstian et al. 2004). Für den Sp1-Polymorphismus im Collagen-Typ-I-Gen (Mann u. Ralston 2003) und Polymorphismen im Östrogen-Rezeptor-Gen (Ioannidis et al. 2004) unterstützen z. B. die Ergebnisse mehrerer prospektiver Studien einen Zusammenhang zum beschleunigten Knochenmas-

senverlust und zu erhöhtem Risiko osteoporotischer Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen. Allerdings ist auch hier ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen. Die Arbeitsgruppe empfiehlt deshalb, dass derzeit die Bestimmung dieser Polymorphismen Studienzwecken vorbehalten sein sollte.

Brown MA. Genetic studies of osteoporosis – a rethink required. *Calcif Tissue Int* 2005; 76(5): 319–25. Epub 2005 May 5.

► Review

Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, Karassa FB, Langdahl B, van Meurs JB, Moskilde L, Scollen S, Albagha OM, Bustamante M, Carey AH, Dunning AM, Enjuanes A, van Leeuwen JP, Mavilia C, Masi L, McGuigan FE, Nogue X, Pols HA, Reid DM, Schuit SC, Sherlock RE, Uitterlinden AG; GENOMOS Study. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 2004; 292(17): 2105–14.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* 2003; 32(6): 711–7.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Thakkestian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 419–28.

► Evidenzgrad 1a Oxford

4.4 Bestandteile der Basisdiagnostik

Die empfohlene Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, klinischem Befund, einer DXA-Knochendichtemessung und ggf. einem Basislabor und einer Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule.

4.4.1 Anamnese und klinischer Befund

Eines der Ziele der Anamnese und klinischen Befunderhebung ist die Erfassung der Intensität und Lokalisation von Schmerzen und des Ausmaßes funktioneller Einschränkungen bei einer manifesten Osteoporose als Basis für eine Schmerztherapie und für funktionelle/rehabilitative Maßnahmen.

Bei akuten, neu aufgetretenen, starken und/oder unverändert über Tage anhaltenden umschriebenen Rückenschmerzen besteht differenzialdiagnostisch immer auch der Verdacht auf eine Wirbelkörperfraktur in der von der Leitlinie betroffenen Altersgruppe. In Abhängigkeit von der Ausprägung und Dynamik der Symptomatik wird eine Röntgendiagnostik der Wirbelsäule in zwei Ebenen zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Fraktur und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer Ursachen empfohlen (Empfehlungsgrad D).

Wirbelkörpersinterungen können auch die Ursache chronischer Rückenschmerzen sein, ohne dass eine vorangehende akute Symptomatik anamnestisch zu eruieren ist. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Symptomatik wird bei chronischen Rückenschmerzen eine Röntgendiagnostik der Wirbelsäule in zwei Ebenen zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Fraktur und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer Ursachen empfohlen (Empfehlungsgrad D).

Rückenschmerzen gehören zu den häufigsten Gründen für einen Arztbesuch. Im ersten Nationalen Gesundheits-Survey gaben 34 % einer Stichprobe von arbeitenden 18- bis 69-Jährigen an, in den letzten 7 Tagen Rückenschmerzen gehabt zu haben. Die 1-Jahres-Prävalenz lag bei 60 % (Schneider et al. 2005). Rückenschmerzen haben als Symptom einer Wirbelkörperfraktur nur eine geringe Spezifität. In einer Röntgenanalyse von 2 007 Patienten mit Rückenschmerzen fanden van den Bosch et al. (2004) nur in 4 % der Fälle Frakturen als mögliche Ursache. Andere häufige Ursachen sind Osteochondrosen, Spondylarthrosen, Bandscheibenschädigungen, Spinalkanalstenosen und Skoliosen.

Anamnestisch und klinisch gibt es keine Symptome, die es erlauben würden, osteoporotische Sinterungsfrakturen mit hoher Sensitivität und Spezifität von anderen differenzialdiagnostischen Ursachen von Rückenschmerzen abzugrenzen. Sinterungen treten häufig nach alltäglichen Belastungen wie Bücken, Heben oder raschem Drehen auf, dies gilt aber auch für andere Ursachen von Rückenschmerzen. Da die Mehrzahl der Ursachen von Rückenschmerzen selbstlimitierend ist, gibt es viele Empfehlungen, ohne Anhalt für eine systemische Erkrankung oder neurologische Ausfälle Röntgenuntersuchungen erst bei einer Persistenz der Beschwerden über mehrere Wochen durchzuführen (Jarvik u. Deyo 2002).

Akute Wirbelkörpersinterungen zeichnen sich aber sehr häufig durch extreme und persistierende Schmerzen aus, sodass in diesen Fällen nach Ansicht der Arbeitsgruppe eine Röntgendiagnostik bei postmenopausalen Frauen oder Männern ab 60 Jahre frühzeitig gerechtfertigt ist.

Es gibt ca. 20 % klinisch manifeste osteoporotische Frakturen, die nicht den gängigen Kriterien einer Wirbelkörpersinterung (> 20 % Abnahme oder mehr als 4 mm der vorderen, mittleren oder hinteren Höhe) entsprechen würden und die dann allenfalls über oft nicht vorliegende Verlaufsaufnahmen als Frakturen identifiziert werden könnten.

Wirbelkörpersinterungen können auch die Ursache chronischer Rückenschmerzen sein, ohne dass eine vorangehende akute Symptomatik anamnestisch zu eruieren ist. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Symptomatik empfiehlt die Arbeitsgruppe deshalb bei chronischen Rückenschmerzen eine Röntgendiagnostik der Wirbelsäule in zwei Ebenen zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Fraktur und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer Ursachen. Es besteht allerdings dringender Forschungsbedarf in der besseren Abgrenzung osteoporotischer Deformierungen und der klinischen Differenzierung von Wirbelkörperfrakturen von anderen Ursachen von Rückenschmerzen.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt, Stärke, Art und zeitliche Dynamik von Schmerzen als Grundlage für eine adäquate Schmerztherapie zu erfassen. Ebenso sollten funktionelle Einschränkungen durch osteoporotische Frakturen erfasst werden.

Es sollte auch geprüft werden, welche Beschwerden durch die osteoporotischen Folgeerscheinungen verursacht werden und welche durch Komorbiditäten (degenerative Wirbelsäulenveränderungen, Spinalkanalstenose etc.).

Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, Black DM, Ensrud KE; for the Fracture Intervention Trial Research Group. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? J Bone Miner Res 2005; 20(7): 1216–22. Epub 2005 Mar 21.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 586–97.

► Review

Schneider S, Schmitt H, Zoller S, Schiltenswolf M. Workplace stress, lifestyle and social factors as correlates of back pain: a representative study of the German working population. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78(4): 253–69. Epub 2005 Apr 12.

► Evidenzgrad 1b Oxford

van den Bosch MA, Hollingworth W, Kinmonth AL, Dixon AK. Evidence against the use of lumbar spine radiography for low back pain. *Clin Radiol* 2004; 59(1): 69–76.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Liegen schmerzunabhängige klinische Risikofaktoren für prävalente Wirbelkörperfrakturen vor?

Hohes Lebensalter, Größenverluste seit dem 25. Lebensjahr um mehrere Zentimeter, ein Rippen-Becken-Abstand von weniger als zwei Zentimeter, eine niedrige Knochendichte und periphere Vorfrakturen sind unabhängige Indikatoren für das Vorliegen prävalenter Wirbelkörperfrakturen. Die Spezifität und Sensitivität dieser Indikatoren ist aber mäßig (Empfehlungsgrad B).

Beim Vorliegen von mehr als einem dieser Risikofaktoren ist prinzipiell eine Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule zum Nachweis bzw. Ausschluss von Frakturen überlegenswert. Eine abschließende Empfehlung kann derzeit nicht gegeben werden (Empfehlungsgrad D).

Da osteoporotische Wirbelkörperfrakturen klinisch oft nicht eindeutig zu eruieren, aber für die Prognose weiterer Frakturen sehr wichtig sind, sollte außer der Anamnese klinischer Frakturen auch auf andere Hinweise für mögliche prävalente Wirbelkörperfrakturen Wert gelegt werden.

In einer retrospektiven Bevölkerungsuntersuchung war die Angabe eines Größenverlustes von mehr als 3 cm bei postmenopausalen Frauen mit einem 5-fachen Risiko für prävalente Wirbelkörperfrakturen verbunden (Gunnes et al. 1996).

In der EPOS-Studie war das Risiko prävalenter Wirbelkörperfrakturen bei Männern und Frauen pro cm Körpergrößenabnahme seit dem 25. Lebensjahr um 1,06 (95%-KI 1,03–1,10) erhöht.

Die selbstberichteten Angaben zu Größenverlusten sind allerdings häufig nicht sehr verlässlich (Birrell et al. 2005).

Vogt et al. (2000) haben auf der Grundlage der Daten des „Fracture Intervention Trial“ einen Score aus der Vorgeschichte vertebraler und nonvertebraler Frakturen, Alter, Größenabnahme und einem erniedrigten Knochendichtemesswert erstellt, der bei einem Score zwischen 0 und > 5 mit Frakturprävalenzen von 3,8–62,3% verbunden war.

Kaptoge et al. (2004) haben einen Score aus Alter, Größenverlust, Gewicht, Geschlecht und Vorfrakturen mit einem positiv prädiktiven Wert von 16% für prävalente Wirbelkörperfrakturen bei einer niedrigen Prävalenz und von 38% bei einer Prävalenz von 26% entwickelt. Bei diesem Score müssten etwa 40 Frauen eine Röntgenaufnahme erhalten, um auf der Grundlage der damit gewonnenen Informationen eine Wirbelkörperfraktur therapeutisch zu verhindern. Dieser Score ist aber noch nicht reevaluiert worden.

Green et al. (2004) untersuchten in einem systematischen Review in 14 Studien die Akkuratess klinischer Untersuchungsbefunde in Hinblick auf die Diagnose einer Wirbelkörperfraktur. Für einen Rippen-Becken-Abstand von weniger als 2 cm fanden sie eine der höchsten Likelyhood Ratios von 3,8 (95%-KI 2,9–5,1).

Eine Kyphose hat bezüglich der Assoziation mit Wirbelkörperfrakturen dagegen eine geringe Spezifität (Schneider et al. 2004).

Letztlich führen alle diese klinischen Scores aber nur zu einer mäßigen Erhöhung der Spezifität der Vorhersage von prävalenten Frakturen gegenüber einem Röntgen-Screening. Kaptoge et al. (2004) haben geschätzt, dass es mit dem von ihnen entwickelten Score bei einer niedrigen Prävalenz vertebraler Frakturen gegenüber einem Screening zu einer Zunahme richtig-positiver Befunde von 10 % auf 15 % käme und bei einer hohen Prävalenz zu einer Zunahme von 26 % auf 38 %.

Die Arbeitsgruppe kommt zu der Schlussfolgerung, dass beim Vorliegen von mehr als einem dieser Risikofaktoren prinzipiell eine Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule zum Nachweis bzw. Ausschluss von Frakturen zwar überlegenwert ist, eine abschließende Empfehlung derzeit aber nicht gegeben werden kann.

Birrell F, Pearce MS, Francis RM, Parker L. Self-report overestimates true height loss: implications for diagnosis of osteoporosis. Clin Rheumatol 2005; 24(6): 590–2. Epub 2005 Jun 2.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? JAMA 2004; 292(23): 2890–900.

► Evidenzgrad 2a Oxford

Gunnes M, Lehmann EH, Mellstrom D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. Bone 1996; 19(4): 407–13.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Kaptoge S, Armbricht G, Felsenberg D, Lunt M, O'Neill TW, Silman AJ, Reeve J; EPOS Study Group. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2004; 19(12): 1982–93. Epub 2004 Sep 7.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Schneider DL, von Muhlen D, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Kyphosis does not equal vertebral fractures: the Rancho Bernardo study. J Rheumatol 2004; 31(4): 747–52.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, Thompson DE. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Mayo Clin Proc; 75(9): 888–96.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Gibt es Hinweise für einen wesentlichen sekundären attributablen Anteil an der Osteoporose?

Ein weiteres Ziel der Anamnese und klinischen Befunderhebung ist die Erfassung möglicher sekundärer Osteoporoseformen, die einer gezielten weiteren Abklärung bedürfen.

Hier sollte neben den Medikamenten nach Erkrankungen gefragt werden, die mit einem hohen Risiko für eine sekundäre Osteoporose einhergehen (s. Kap. 4.2).

Es sollten Symptome erfragt werden, die für eine sekundäre Genese einer Osteoporose sprechen könnten, z. B. Durchfälle, Gewichtsabnahme, Hinweise für einen Hypogonadismus beim Mann.

Auch für diesen Teil der Anamnese gibt es noch keinen Beleg, dass die Erfassung möglicher sekundärer Osteoporoseursachen in der Praxis tatsächlich zu einer Fraktursenkung beitragen kann. Dies zu klären ist eine wichtige Aufgabe der zukünftigen Versorgungsforschung.

Gibt es modifizierbare Frakturrisiken? Wie hoch ist das Sturzrisiko? Wie hoch ist das Gesamtfrakturrisiko in den nächsten 10 Jahren?

Ein weiteres Ziel der Anamnese und klinischen Befunderhebung ist die Erfassung von Konditionen oder Erkrankungen mit einem Einfluss auf das Skelett und/oder Stürzen und Frakturrisiken für eine gezielte Umsetzung der Basismaßnahmen und die Einschätzung des Frakturrisikos. Dazu gehört unter anderem die Bestimmung von Körpergewicht und Körpergröße.

Einfach durchzuführende Untersuchungen wie der „Timed-up-and-go“- oder „Chair-rising“-Test ermöglichen bei älteren Personen eine rasche Beurteilung von Muskelkraft und Koordination (A in Bezug auf Stürze).

Gegebenenfalls sollte sich ein umfangreicheres geriatrisches Assessment anschließen.

Wie in Kapitel 4.1 ausgeführt, gehen neben der Knochendichtemessung die folgenden Risikofaktoren in die Bestimmung des Gesamtfrakturrisikos ein und sollten entsprechend erfasst werden:

- Lebensalter
- Vorfrakturen der Wirbelkörper

Darüber hinaus sollten Risikofaktoren erfragt werden, die das Gesamtfrakturrisiko um den Faktor 1–2 modellieren können. Dazu gehören:

- periphere Vorfrakturen bei niedrigem Trauma
- Stürze, körperliche Aktivität, Mobilität
- Nikotin
- Familienanamnese bezüglich osteoporotischer Frakturen

Gibt es reversible Risikofaktoren für eine Osteoporose und/oder Frakturen? Dazu gehören:

- der Body-mass-Index (Größe, Gewicht)
- Stürze und Mobilität
- Nikotin
- Exposition gegenüber systemischen Glucocorticoiden
- Exposition gegenüber anderen Medikamenten, die interferieren können (Schilddrüsenhormone, Antiepileptika, Sedativa)

Derzeit gibt es noch keine Studien, die belegen würden, dass eine Erhebung der modifizierbaren Frakturrisiken in der Praxis über eine Risikoverminderung tatsächlich zu einer Fraktursenkung führt. Für alle genannten Faktoren ist zwar die Assoziation zwi-

schen dem Risikofaktor und der Frakturnrate gut dokumentiert, die Reversibilität durch Behebung der Risikofaktoren ist aber weniger gut belegt.

Stürze stehen neben einer Osteoporose im Mittelpunkt der Frakturvermeidung. Der Zusammenhang zwischen erhöhter Sturz- und Frakturgefährdung ist offensichtlich. Für das Folgende wurde auf eine detaillierte Einzeldarstellung der Primärliteratur und Bewertung an dieser Stelle weitgehend verzichtet; es wurde hingegen auf zwei bestehende Leitlinien, die hohen Qualitätsanforderungen entsprechen, zurückgegriffen und die entsprechenden Empfehlungen dieser Leitlinien übernommen:

- Leitlinie Nr. 4 „Ältere Sturzpatienten“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Clinical Practice Guideline 21 for „The Assessment and Prevention of Falls in Older People“ des britischen National Institute for Clinical Excellence

Als Sturz im Sinne dieser Leitlinien ist ein unfreiwilliges, plötzliches, unkontrolliertes Herunterfallen oder -gleiten des Körpers auf eine tiefere Ebene aus einer Bewegung heraus oder aus dem Stehen, Sitzen oder Liegen zu verstehen. Stürze bzw. Sturzfolgen zählen zu den 8 häufigsten Todesursachen bei älteren Menschen. Etwa 30 % aller über 65-Jährigen stürzt zumindest einmal pro Jahr mit einem signifikanten, wahrscheinlich exponentiellen Anstieg der Sturzprävalenz mit dem Alter (relatives Risiko der über 80-Jährigen gegenüber den 65- bis 80-Jährigen: 1,7).

Etwa ein Fünftel der Stürze führt zu einer ärztliche Konsultation, einer unter zwanzig bis dreißig Stürzen führt zu einer Verletzung, von denen die hüftgelenksnahe Femurfraktur diejenige mit den einschneidendsten Folgen ist und aus etwa einem von hundert Stürzen resultiert. Mit ca. 120 000 hüftgelenksnahen Femurfrakturen pro Jahr in Deutschland und einer Mortalität von ca. 20–25 % innerhalb der ersten 6 Monate nach Fraktur stellt diese „Komplikation“ der Osteoporose sowohl eine gesundheitliche als auch eine ökonomische gesellschaftliche Herausforderung dar.

Ungefähr 40 % aller Altenheimweisungen resultieren unmittelbar oder mittelbar aus einem Sturzereignis.

Sturzprävention ist neben der Erkennung und Behandlung der Osteoporose ein weiteres Standbein der Frakturvermeidung. Die wichtigsten Schritte einer Strategie zur Vermeidung von (weiteren) Stürzen sind:

- Risikobeurteilung
- Ursachenabklärung
- Intervention

Risikobeurteilung

Wichtigster Schritt bei der Risikobeurteilung der Sturzkrankheit ist die Frage nach einem Sturz oder Beinahe-Sturz in den letzten Wochen oder Monaten. Der größte Teil von Stürzen älterer Menschen ist multifaktoriell bedingt und nicht monokausal die Folge einer Krankheit oder eines Funktionsdefizites. Aus Gründen der prinzipiell unterschiedlichen Interventionsstrategien werden die folgenden Sturzursachen unterschieden:

- extrinsische Stürze (Stürze, bei denen der Sturz nachvollziehbar durch von außen einwirkende Kräfte verursacht wird, hierzu zählen u. a. die klassischen Verkehrsunfälle)

- synkopale Stürze (Stürze, bei denen ein Ereignis zugrunde liegt, das mit einem zeitlich begrenzten, pathophysiologisch leicht nachvollziehbaren Verlust der Kontrolle über das lokomotorische System mit oder ohne Bewusstseinsverlust einhergeht, z. B. transitorisch-ischämische Attacke, Herzrhythmusstörungen)
- lokomotorische Stürze (Stürze bei Patienten mit Funktionsdefiziten bei alltäglichen Umgebungsbedingungen oder Tätigkeiten)

Bei lokomotorischen Stürzen handelt es sich meist um das Zusammenwirken situativer, exogener, endogener und/oder iatrogenen Faktoren:

- typische *situative* Risikofaktoren sind Risikoverhalten oder Selbstüberschätzung
- typische *exogene* Risikofaktoren sind Stolperfallen, rutschiger Fußboden, ungeeignetes Schuhwerk, unzureichende Beleuchtung etc.
- typische *endogene* Risikofaktoren sind:
 - weibliches Geschlecht
 - positive Sturzanamnese
 - Gang- oder Balancestörungen
 - Paresen oder Muskelschwächen jeglicher Genese (motorisch/sensibel)
 - visuelle Einschränkungen, insbesondere Einschränkungen des räumlichen Sehens
 - kognitive Defizite/demenzielle Syndrome
 - funktionelle Einschränkungen im täglichen Leben (ADL, IADL)
 - Depression
 - Parkinson-Syndrom
 - chronische Schmerzsyndrome
 - Einschränkungen des Hörvermögens
 - persistierende neurologische Defizite bei Z. n. apoplektischem Insult
 - Deformierungen an den unteren Gliedmaßen
 - Kachexie, konsumierende Grunderkrankung
 - akuter oder chronischer Schwindel
 - Alkohol- oder Drogenabusus
 - Delir bei akutem Infekt, Stoffwechselstörung und/oder Exsikkose
 - unsicherer Umgang mit Hilfsmitteln
- typische *iatrogene* Risikofaktoren sind die Einnahme von psychotropen Medikamenten, insb. Benzodiazepine, Neuroleptika oder Antidepressiva, die Einnahme von Antihypertensiva, Diuretika oder Multimedikation (> 4 Medikamente)

Ursachenabklärung

Es ist zweckmäßig, die Sturzursache einer der 3 ätiopathogenetischen Gruppen zuzuordnen:

- extrinsisch
- synkopale
- lokomotorisch-postural

Die Analyse der individuellen Situation eines sturzgefährdeten Patienten kann in vielen Fällen Faktoren identifizieren, deren Veränderung wahrscheinlich eine Reduzierung des Sturzrisikos bewirkt. Die Beurteilung des Sturzrisikos im Rahmen eines ge-

riatrischen Assessments ist in Bezug auf Reduktion des Sturzrisikos bei Patienten mit erhöhtem Risiko (positive Sturzanamnese) effektiver als die Risikobeurteilung an Einzelmerkmalen.

Die wichtigste diagnostische Einzel- und einzige Screeningmaßnahme ist die Frage nach einem Sturz oder Beinahe-Sturz, die auch bei in Bezug auf Sturzereignisse bisher unauffälligen alten Menschen mindestens jährlich erfolgen sollte (C).

Nach aktuellem Sturzereignis oder bei positiver Sturzanamnese sollten folgende diagnostische Schritte erfolgen:

- (Fremd-)Anamnese mit Fragen zum unmittelbaren Sturzgeschehen (C)
- Fragen nach subjektiv empfundener Gangunsicherheit (D)
- spezifische Fragen nach Hinweisen auf äußere Sturzursachen (D)
- spezifische Fragen nach Hinweisen auf das Vorliegen einer sturzbegünstigenden Grunderkrankung (Bewusstseinsstörung, Prodromalsymptome etc.) (C)
- Überprüfung der Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (B)
- genaue Medikamentenanamnese (B)

Bei Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko (positive Sturzanamnese, subjektiv berichtete Gangunsicherheit, anamnestische oder augenscheinliche Hinweise auf Vorliegen von Risikofaktoren) und bei allen Patienten, bei denen ein geriatrisches Syndrom festgestellt wurde oder wahrscheinlich ist, sollte ein geriatrisches Assessment durchgeführt werden, das neben der Abklärung des individuellen Sturzrisikos folgende Problemfelder einschließt (C):

- genaue (Fremd-)Anamnese auf frühere Sturzereignisse
- Beurteilung der Sturzanxiety
- Beurteilung des Gangbildes, der Balance, der Mobilität und von Muskelschwäche
- Beurteilung von Defiziten des Sensoriums (v. a. Sehen und Hören)
- Beurteilung der kognitiven und emotionalen Funktionen anhand standardisierter Instrumente
- Beurteilung auf das Vorliegen einer Harninkontinenz
- Beurteilung auf das Vorliegen einer Depression (z. B. Geriatrische Depressionsskala [GDS])
- standardisierte Verfahren zur Feststellung einer Alltagsbehinderung (IADL, Barthel-Index)
- genaue Medikamentenanamnese
- Beurteilung des häuslichen Umfeldes

Folgende Testverfahren sind geeignet, ein individuell erhöhtes Sturzrisiko speziell festzustellen:

- (timed-)up-and-go-Test (A)
- Chair-rising-Test (A)
- modifizierter Romberg-Test/Tandem- oder Einbeinstand (A)
- Tinetti-Test auf Gang- und Mobilitätsstörungen (B)
- Functional-Reach-Test (C)
- Geh-und-Zähl-Test (C)

Durchführung des „Timed-up-and-go-Tests“

(Podsiadlo D, Richardson S. J Am Geriatr Soc 1991; 39: 142–8.)

Ausrüstung: Stuhl (mit Armlehne), Streckenmarkierung (auf dem Fußboden) 3,0 m, Stoppuhr

Die Versuchsperson sitzt aufrecht auf einem Stuhl mit Armlehne. Die Aufforderung ist:

„Stehen Sie bitte aus diesem Stuhl auf, gehen bis zu dieser Markierung (3 Meter), drehen sich um und setzen sich wieder genauso hin!“ (üblicherweise im Alltag verwendete Gehhilfen dürfen benutzt werden) „Ich werde die Zeit messen, die Sie dafür brauchen.“

Auswertung:

Messung ≤ 10 Sek.: keine Mobilitätsstörung anzunehmen

Messung 11–29 Sek.: Interpretation nur in der Zusammenschau mit anderen Parametern möglich

Messung ≥ 30 Sek.: Mobilitätsstörung und Sturzgefährdung anzunehmen

Durchführung des „Chair-rising-Tests“

testet vor allem die Kraft der unteren Extremität

(Guralnik JM, Ferrucci L, et al. N Engl J Med 1995; 332(9): 556–61.)

Ausrüstung: Stuhl (ohne Armlehne), Stoppuhr

Die Versuchsperson sitzt aufrecht auf einem Stuhl ohne Armlehne. Die Aufforderung ist:

„Stehen Sie bitte fünfmal hintereinander so schnell Sie können ganz auf, die Beine sollen gestreckt sein! Sie sollen die Arme nicht zu Hilfe nehmen!“ (wenn aus Sicherheitsgründen vertretbar: „Bitte kreuzen Sie die Arme vor der Brust!“) „Ich werde die Zeit messen, die Sie dafür brauchen.“

Auswertung:

Messung ≤ 10 Sek.: keine kraftbedingte Gangunsicherheit anzunehmen

Messung ≥ 11 Sek.: Gangunsicherheit (hauptsächlich wegen Muskelschwäche) anzunehmen

Falls individuell klinische oder anamnestische Anzeichen für das Vorliegen einer sturzbegünstigenden Grunderkrankung (Herzrhythmusstörungen, neurologische Defizite oder Erkrankungen, Defizite des Sensoriums, endokrinologische Störungen, Inkontinenz etc.) vorliegen, ist eine entsprechende weiterführende Diagnostik durchzuführen bzw. zu veranlassen, ohne dass hier im Detail darauf eingegangen wird.

Für eine komplette Sturzabklärung und weitere Tests wird auf die entsprechenden Leitlinien der DEGAM bzw. des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) verwiesen.

Intervention

Siehe auch Kapitel 3.2.2.

Es wäre ethisch kaum zu rechtfertigen, eine erhöhte Sturzgefährdung festzustellen bzw. zu differenzieren, wenn es nicht effektive und effiziente Interventionsmöglichkeiten gäbe, die Sturz- und Frakturgefährdung zu reduzieren.

Folgende sechs Interventionsmöglichkeiten können für ältere Menschen, die gestürzt sind oder deren erhöhte Sturzgefährdung durch andere Untersuchungen festgestellt

wurde, als wirksam eingestuft werden. Hierbei sind multifaktorielle Interventionen, die eine Kraft- und Balancetrainingskomponente beinhalten, unifaktoriellen Interventionen vorzuziehen (A):

- gezieltes, individuelles Training von Kraft und Balance (A)
- Beurteilung und ggf. Verbesserung des häuslichen Umfeldes, ggf. adäquate Hilfsmittelversorgung (A)
- Ausführliche Beurteilung der aktuellen Medikation mit dem Ziel der strengen Indikationsstellung vor allem von psychotropen Medikamenten (B)
- Visusverbesserung durch Sehhilfen und/oder Beleuchtungsverbesserung (B)
- Überprüfung und ggf. Modifikation der Therapie von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Sturzgefährdung einhergehen (v. a. Herzrhythmusstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, endokrinologische Erkrankungen etc.) (B)
- Versorgung mit geeigneten Hüftprotektoren bei mobilen älteren Menschen mit erhöhter Sturzgefährdung, sofern diese Maßnahme in ein multifaktorielles Gesamtkonzept der Sturz- bzw. Frakturprävention eingebunden ist und Maßnahmen zur Steigerung der Tragehäufigkeit ergriffen werden (B)

Bei allen Interventionsmöglichkeiten bleibt die individuelle Compliance als wesentliche Determinante des Erfolges einer Intervention ein schwer einzuschätzender Faktor.

DEGAM. Leitlinie Nr. 4: „Ältere Sturzpatienten“. Düsseldorf: omikron publishing 2004.

Royal College of Nursing. Clinical practice guideline for the assessment and prevention of falls in older people. London: RCN 2004.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

4.4.2 DXA-Knochendichtemessung, alternative Messverfahren

Ziele der Knochendichtemessung sind:

1. die Überprüfung, ob eine niedrige Knochendichte vorliegt (T-Wert $< -2,0$) und damit die Basis der Definition der Osteoporose und ggf. einer spezifischen medikamentösen Therapie gegeben ist (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer).
2. die Erfassung des Ausmaßes der Knochendichteerniedrigung. Dies ist wiederum wichtig für die Abschätzung des individuellen Frakturrisikos und der damit verbundenen Empfehlungen der therapeutischen Maßnahmen (Empfehlungsgrad A für Frauen und Männer).

Das empfohlene Standardverfahren zur Knochendichtemessung ist die Osteodensitometrie mittels der „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DXA) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur.

An der Lendenwirbelsäule wird der mittlere T-Wert derjenigen Wirbel von L1–L4 ermittelt, an denen eine artefaktarme Messung möglich ist. Am proximalen Femur ist der T-Wert der Gesamtfemurregion („Total Hip“) für die Risikobeurteilung am

besten geeignet (Empfehlungsgrade A–D). Für die Schätzung des 10-Jahres-Frakturrisikos in der DVO-Leitlinie wurde der niedrigere der beiden T-Werte der DXA-Messungen an der Lendenwirbelsäule und am Gesamtfemur zugrunde gelegt.

Als Referenz der Frakturrisikoberechnung gelten für den proximalen Femur die T-Werte der NHANES-Datenbasis und für die Lendenwirbelsäule die T-Werte der Datenbasen der DXA-Herstellerfirmen. Ein T-Wert von $-2,0$ entspricht etwa einem T-Wert von $-2,5$ in den älteren Therapiestudien. Andere Methoden, Normwerte, Messbereiche oder Vorgehensweisen der Bestimmung der Knochendichte sind nicht oder allenfalls bedingt auf die nachfolgende Risikoabschätzung übertragbar.

Ist radiologisch mehr als eine typische osteoporotische Wirbelkörperfraktur gesichert, kann vor einer medikamentösen Therapieeinleitung auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden, wenn dies der klinischen Gesamtsituation angemessen ist (Empfehlungsgrad B). Diese Empfehlung gilt z. B. für multimorbide ältere Osteoporosepatienten mit einem sehr hohen Risiko für Folgefrakturen, aber erschwerten diagnostischen Möglichkeiten, die sonst unversorgt bleiben würden. Auch gibt es zunehmend Konstellationen, wie z. B. die Kombination einer doppelseitigen Hüftendoprothese und osteoporotischer Frakturen im Lendenwirbelsäulen-Bereich, bei denen trotz typischer osteoporotischer Brüche eine aussagekräftige Beurteilung der Knochendichte nicht möglich ist. Hier ist in der Regel davon auszugehen, dass die Knochendichtemessung niedrig ausfallen würde und eine Therapieeffizienz gewährleistet ist.

Bei Patienten, bei denen eine Knochendichtemessung gut durchführbar ist, wird eine DXA-Messung auch bei typischen Wirbelkörperfrakturen vor Einleitung einer Therapie empfohlen (Empfehlungsgrad D). Denn der Befund einer normalen Knochendichte trotz vorliegender Frakturen sollte bei diesen Patienten immer differenzialdiagnostische Überlegungen anderer Ursachen der Frakturen nach sich ziehen. Er stellt auch bezüglich der medikamentösen Therapie eine Problematik dar, die im Einzelfall ggf. unter Zuhilfenahme eines Spezialisten entschieden werden muss.

Quantitative Ultraschallverfahren (Empfehlungsgrade A–D) und Knochendichtemessverfahren außerhalb der DXA-Standardverfahren an der LWS und am proximalen Femur (Empfehlungsgrade A–D) können ebenfalls Aussagen zum Frakturrisiko machen. Während die Messung der Knochendichte mit DXA etwas zum absoluten Frakturrisiko und zur Beurteilung der medikamentösen Risikoreduktion aussagt, ist Letzteres für den Ultraschall nicht untersucht worden. Vor Beginn einer medikamentösen Therapie ist daher bis auf Ausnahmen bei einem mittels Ultraschallmessung und/oder zusätzlicher Risikofaktoren ermittelten hohen Gesamtrisiko für Frakturen die Messung der Knochendichte mit der DXA-Methode derzeit nicht ersetzbar. Um eine unnötige doppelte Diagnostik zu vermeiden, empfiehlt der DVO daher als Regelfall die DXA-Messung.

In folgenden Ausnahmesituationen kann eine quantitative Ultraschallmessung jedoch als Erstdiagnostik sinnvoll sein (Empfehlungsgrad D):

1. als Bestandteil des Risikoassessments bei Hochrisikopatienten in Regionen, in denen kein DXA-Gerät zur Verfügung steht, als Vortest vor einer DXA-Untersuchung im Falle eines hohen Gesamtrisikos
2. als Bestandteil des Risikoassessments bei Hochrisikopersonen mit einer typischen Wirbelkörperfraktur in Regionen, in denen kein DXA-Gerät zur Verfü-

gung steht, mit unmittelbarer therapeutischer Konsequenz bei hohem Gesamtrisiko ohne anschließende DXA-Untersuchung

Die T-Werte dieser Messverfahren sind bezüglich der Risikoabschätzung nicht auf die T-Werte der DXA-Messung übertragbar (Empfehlungsgrad A). Hier bietet das Kapitel Anleitungen für eine diesen Verfahren angemessene Risikobeurteilung.

Die DXA-Knochendichtemessung dient

- der Abschätzung des Gesamtfrakturrisikos unter Berücksichtigung der anderen unabhängigen Risiken der Skelettfragilität (s. Kap. 4.1.14),
- der Abschätzung der Therapieeffizienz pharmakologischer Maßnahmen auf der Grundlage der belegten therapeutischen Wirksamkeitsnachweise der pharmakologischen Studien (s. Kap. 5.4.2).

Zur Abschätzung des Gesamtfrakturrisikos gibt es inzwischen mehrere Messmethoden, die der DXA-Messung als Risikofaktor ebenbürtig sind (quantitativer Ultraschall; s. Kap. 4.3.1) oder mit Einschränkungen alternativ verwendet werden könnten (QCT, pQCT).

Nur die DXA-Messung an der LWS und der Hüfte ist bisher aber an die therapeutische Effizienz pharmakologischer Maßnahmen angebunden und erfüllt damit beide oben genannten Punkte. Gegen eine Gesamtrisikoabschätzung der Frakturgefährdung mithilfe anderer Messmethoden und einer nachgeschalteten DXA-Messung zur Klärung der Frage der pharmakologischen Therapierbarkeit im Fall eines hohen Gesamtrisikos bestehen prinzipiell keine Bedenken. Dieses Vorgehen ist aber durch die zum Teil doppelte apparative Diagnostik mit Mehrkosten und ggf. zusätzlicher Strahlenbelastung verbunden.

Aus diesem Grund wird die DXA-Messung an der LWS und am proximalen Femur vom DVO als Methode der Wahl zur Durchführung der Basisdiagnostik empfohlen.

In Regionen, in denen eine DXA-Diagnostik nicht ausreichend zur Verfügung steht, ist ein alternatives Vorgehen aber prinzipiell zulässig. Einzelheiten zur Risikoabschätzung in diesen Ausnahmefällen finden sich in den nachfolgenden Unterkapiteln. Voraussetzung ist jedoch eine gute Qualitätssicherung der verwendeten Messmethoden, die jeweils im individuellen Fall dokumentiert sein muss.

4.4.2.1 Übersicht Osteodensitometrie (OD)- und Quantitative Ultraschallverfahren (QUS)

Verfahrensklassen

Für die Frakturrisikoprognostik stehen eine Vielzahl verschiedener Verfahren zur Verfügung, die in unterschiedlichem Maß validiert sind, zum Teil auf röntgenbasierten Messungen, zum Teil auf der Basis von Ultraschallmessungen. Die Hauptmodalitäten sind SXA, DXA, DXL, DXR, QCT, pQCT und QUS. Innerhalb einer Modalität gibt es jedoch erhebliche Verfahrensunterschiede, die zu abweichender Performance führen können. Eine Übersicht über die Verfahrensklassen für die in Deutschland vertriebenen Geräte gibt die Tabelle 19. Es kann vermutet werden (was im Einzelnen aber nach-

Tabelle 19 In der Frakturrisikoprognostik eingeführte Verfahrensklassen

Osteodensitometrieverfahren
<ul style="list-style-type: none"> • DXA Wirbelsäule p.a. • DXA Wirbelsäule lateral • DXA Femur • DXA Ganzkörper • Absorptiometrie (inkl. SXA, DXA, pDXA) ultradistaler Radius • Absorptiometrie (inkl. SXA, DXA, pDXA) distaler Radius (33 % Ulnalänge) • Absorptiometrie (inkl. SXA, DXA, pDXA) proximaler Radius • Absorptiometrie (inkl. SXA, DXA, pDXA) Calcaneus • DXL Calcaneus • DXR Metacarpalia • QCT Wirbelsäule • QCT proximales Femur • CTXA proximales Femur
QUS-Verfahren
<ul style="list-style-type: none"> • transversale Transmission am Calcaneus mit festem Transducerabstand • transversale Transmission am Calcaneus mit direkter Kopplung an Fuß • transversale Transmission an den Fingerphalangen • axiale Transmission an den Fingerphalangen oder am Radius

zuweisen ist), dass Geräte innerhalb einer Verfahrensklasse recht ähnliche Performance zeigen.

Osteodensitometrieverfahren (OD)

Da Osteodensitometrieverfahren in vielen Reviews ausführlich beschrieben werden, wird an dieser Stelle auf nähere Ausführungen verzichtet. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass folgende OD-Verfahren mit einbezogen wurden:

- zentrale Messverfahren
 - zentrale Dual X-Ray Absorptiometrie (DXA) an Wirbelsäule und proximalem Femur
 - laterale DXA der Wirbelsäule und Ganzkörper-DXA
 - spinale Quantitative Computertomographie (QCT)
 - Computed Tomography X-Ray Absorptiometrie des proximalen Femurs (CT-XA)
- periphere OD-Messverfahren
 - Single X-Ray Absorptiometrie (SXA), periphere DXA (pDXA)
 - Dual X-Ray Laser Absorptiometrie (DXL)
 - Digital X-Ray Radiogrammetrie (DXR)
 - periphere QCT (pQCT)
 - Einschichtverfahren
 - Mehrschichtverfahren

Für weitere Informationen wird auf ausführliche Literatur und, für die neueren Verfahren, einführende Artikel zu diesem Thema hingewiesen (Blake u. Fogelman 1999;

Genant et al. 1998; Hakulinen et al. 2003; Jorgensen et al. 2000; Kullenberg 2003; Ward et al. 2003).

Quantitative Ultraschallverfahren (QUS)

QUS-Verfahren erlauben eine Abschätzung des Frakturrisikos. Die Datenlage hierzu wird nachfolgend zusammengefasst. Ähnlich der Knochendichte sind QUS-Variablen kontinuierlich skaliert und ihr Zusammenhang mit Frakturrisiko ist exponentiell. Es gibt verschiedene QUS-Verfahren und Variablen, die die Frakturrisikovorhersage unterschiedlich gut gestatten und die unterschiedlich gut untersucht sind. Deshalb werden im Nachfolgenden verfahrens- und gerätespezifische Aussagen getroffen.

QUS-Geräte

Zu den im deutschsprachigen Raum vertriebenen und klinisch eingesetzten Verfahren gehören die folgenden QUS-Geräte und QUS-Variablen (für eine detailliertere Übersicht und Erklärung der Verfahren s. Gluer 1997; Gonnelli u. Cepollaro 2002; Gregg et al. 1997; Mohr et al. 2004; Njeh et al. 1999; Stewart u. Reid 2002):

- transversale Transmission am Calcaneus mit den Variablen Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA), Schallgeschwindigkeit (SOS [von Speed of Sound], selten auch VOS [von Velocity of Sound]) sowie Kombinationsvariablen wie „Stiffness-Index“ (SI) und „Quantitative ultrasound index“ (QUI) etc.
 - mit festem Transducerabstand (Wasserankopplung)
 - Achilles/Achilles+ (GE Lunar)
 - Achilles Express (GE Lunar)
 - Achilles Insight (GE Lunar)
 - DTU-one (OSI/Osteometer)
 - UBA 575+ (Walker Sonix, Hologic): da große prospektive Studien mit diesem Gerät durchgeführt wurden, wird das kommerziell nicht mehr vertriebene Gerät auch mit aufgeführt
 - UBIS 3000 (DMS)
 - UBIS 5000 (DMS)
 - mit variablem Transducerabstand (Gelankopplung direkt am Fuß)
 - Cuba Clinical (McCue)
 - QUS-2 (Quidel/Metra)
 - Sahara (Hologic)
- transversale Transmission an den Fingerphalangen
 - DBM Sonic 1200 (IGEA)
 - DBM Sonic BP (IGEA)
- axiale Transmission am Radius und an den Fingerphalangen
 - Omnisense (Sunlight)

■ **QUS-Variable.** Für jedes Gerät wurden alle Variablen mit aufgenommen, die für das jeweilige Gerät in der Veröffentlichung aufgeführt wurden. Aus der nachgewiesenen Performance ergibt sich dann die Empfehlung, welche Variable zur Entscheidungsfindung herangezogen werden sollte.

Frakturtyp. Für die Charakterisierung der Frakturvorhersagekraft ist der Frakturtyp zu bedenken. Die Risikogradienten sind bei QUS, ähnlich wie bei DXA, steiler für hüftnahe und Wirbelkörperfrakturen als für sonstige klinische periphere Frakturen (Gluer 1997; Gonnelli u. Cepollaro 2002; Gregg et al. 1997; Mohr et al. 2004; Njeh et al. 1999; Stewart u. Reid 2002).

-
- Blake GM, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis: Dual X-ray Absorptiometry and ultrasound in clinical practice. 2nd ed. London: Martin Dunitz 1999.
- Genant HK, Guglielmi G, Jergas M. Bone densitometry and osteoporosis. Berlin: Springer 1998.
- Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. J Bone Miner Res 1997; 12(8): 1280–8.
- Gonnelli S, Cepollaro C. The use of ultrasound in the assessment of bone status. J Endocrinol Invest 2002; 25(4): 389–97.
- Gregg EW, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk. Osteoporos Int 1997; 7(2): 89–99.
- Hakulinen MA, et al. Dual energy x-ray laser measurement of calcaneal bone mineral density. Phys Med Biol 2003; 48(12): 1741–52.
- Jorgensen JT, et al. Digital X-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. Clin Physiol 2000; 20(5): 330–5.
- Kullenberg R. Reference database for dual X-ray and laser Calscan bone densitometer. J Clin Densitom 2003; 6(4): 367–72.
- Mohr A, et al. [Quantitative ultrasound for the diagnosis of osteoporosis]. Rofo 2004; 176(4): 610–7.
- Njeh CF, et al. Quantitative Ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. London: Martin Dunitz 1999.
- Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound in osteoporosis. Semin Musculoskelet Radiol 2002; 6(3): 229–32.
- Ward KA, Cotton J, Adams JE. A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. Osteoporos Int 2003; 14(5): 389–95.

4.4.2.2 Methodische Aspekte zur Frakturrisikoabschätzung mittels apparativer Messverfahren

Zur Abschätzung des Frakturrisikos sind eine große Vielzahl von Verfahren entwickelt worden, deren Eignung in den vergangenen Jahrzehnten in Studien untersucht wurde. Hierzu zählen röntgenbasierte Osteodensitometrie(OD)- und Quantitative Ultraschall(QUS)-Verfahren. Die derzeitige Dominanz der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (engl.: Dual X-ray Absorptiometry [DXA]) im klinischen Einsatz ist vor allem durch den großen Erfahrungsschatz begründet. Um eine faire evidenzbasierte Bewertung alternativer Verfahren leisten zu können, sollen im Folgenden zunächst explizite Bewertungskriterien formuliert werden, bevor auf der Basis einer systematischen Analyse der Literatur Empfehlungen zu einzelnen Verfahren gegeben werden.

Übereinstimmungsmaße

Im Zuge der technologischen Weiterentwicklung werden fortlaufend neue Geräte und auch neue Verfahren entwickelt. Oftmals unterscheiden sie sich im Messprinzip nur geringfügig vom Vorgängermodell. Damit stellt sich die Frage, ob unter gewissen Umständen bei der Validierung dieser Geräte auf die aufwendigen Frakturstudien verzich-

tet werden kann. Hierfür sollen Kriterien entwickelt werden. Erleichterte Validierungsmethoden werden befürwortet, wenn das neue Gerät folgende Bedingungen erfüllt:

- Das zu bewertende neue Gerät muss vom technischen Prinzip einer bestehenden Verfahrensklasse zuzuordnen sein.
- Durch Vergleichsmessungen mit dem neuen wie einem alten Gerät derselben Verfahrensklasse an denselben Patienten muss der Fehler in der Übereinstimmung bestimmt worden sein.

Die erste Forderung ist durch **physikalisch-technologische Analyse** mit dem Ziel einer Zuordnung zu den existierenden Verfahrensklassen zu überprüfen.

Die zweite Forderung kann durch **Korrelationsstudien** überprüft werden, bei denen im Rahmen einer Querschnittstudie die Übereinstimmung des neuen mit dem Vorgänger- oder Referenzverfahren untersucht wird. Nachfolgend werden zwei abgestufte Kriterien angeführt, mit welchem Evidenzniveau diese neuen Geräte dann bewertet werden sollten. Als Maß der Übereinstimmung wird die RMS-Standardabweichung der Differenz der beiden zu vergleichenden Verfahren in einer Analyse nach Bland und Altman (1986) verwendet, ersatzweise der RMS-Fehler der Korrelation zwischen den Verfahren (SEE [standard error of the estimate], abgeschätzt aus dem Korrelationskoeffizienten durch $SEE = SD[RefVerf] \sqrt{1-R^2}$). Folgende Kriterien werden als sinnvoll angesehen (Empfehlungsgrad D):

Hohe Übereinstimmung

Als Maßstab für einen hohen Übereinstimmungsgrad wurde die Variabilität zwischen DXA am Femurhals und am Trochanter gewählt. Diese liegt bei etwa $0,09 \text{ g/cm}^2$, d. h. bei 0,7 T-Scores (OPUS-Daten, unveröffentlicht). Wenn ein neues Verfahren es gestattet, die Ergebnisse seines Vorgängermodells mit einem RMS-Fehler abzuschätzen, der geringer als die Variabilität von 0,7 T-Scores ist, sollte dies als hohe Übereinstimmung bewertet werden. Zum Vergleich: Der RMS-Fehler zwischen DXA LWS und Gesamtfemur liegt bei etwas über 0,8 T-Scores, zwischen QUS-Calcaneus-Messungen und BMD Gesamtfemur bei etwa 1 T-Score.

Geräte mit nachgewiesener hoher Übereinstimmung mit Gerätegruppen, die evidenzbasierte Eigenschaften aufweisen (im Sinne der oben angeführten geforderten Studien Evidenzgrad 3 oder besser), können der Gruppe zugeordnet werden. Aufgrund des nicht zu vernachlässigenden Restfehlers können die Ergebnisse für das Gerät nur mit niedrigstem Evidenzgrad 5 gemeinschaftlich bewertet werden. Empfehlungen können dann nicht über den Empfehlungsgrad D hinausgehen.

Sehr hohe Übereinstimmung

Als Maßstab für einen hohen Übereinstimmungsgrad wurde die Variabilität von DXA-Messungen zwischen GE-Lunar- und Hologic-Geräten gewählt. In der Studie, in der die Standardisierungsergebnisse für die BMD erarbeitet wurden, lag der RMS-Fehler zwischen $0,03 \text{ g/cm}^2$ an der LWS (Genant et al. 1994), entsprechend etwa 0,2 T-Scores und bei $0,04\text{--}0,05 \text{ g/cm}^2$ am Femur (Hanson 1997), entsprechend etwa 0,3–0,4 T-Scores. Liegt also der RMS-Fehler bei $\leq 0,3$ T-Scores, so sind die Unterschiede in der Klassifizierung so minimal, dass die Studien der etablierten Geräte uneingeschränkt auch für die Evidenzbasis des neuen Gerätes mit herangezogen werden können; mit

anderen Worten: Auch ohne zusätzliche Studien (außer besagter Korrelationsstudie) könnten die Ergebnisse der etablierten Geräte und deren Evidenzgrad als auch für das neue Gerät gültig angenommen werden. Damit sind dem Evidenz- und Empfehlungsgrad keine grundsätzlichen Grenzen gesetzt sind – sie hängen von der Bewertung der in dieser Gruppe vertretenen Geräte ab.

Methodik zur Berechnung der Frakturrisikogradienten

Einfluss des Studiendesigns

Vom Studiendesign wurden nur Studien mit ausgewertet, die folgende Anforderungen erfüllten:

- prospektive oder Querschnittsstudie zur Frakturassoziation
- Berechnung von altersadjustierten standardisierten Odds oder Risk Ratios
- sofern es keine populationsbasierte Studie war: Untersuchung mit zu evaluierendem Verfahren an gleichem Patientenkollektiv auch mit zentraler DXA durchgeführt

Die Ergebnisse einiger weniger Studien, die nicht alle diese Kriterien erfüllten, aber dennoch wertvolle komplementäre Informationen lieferten, wurden in den Anmerkungen zu den Tabellen 21 und 22 kommentiert.

Risikogradienten, basierend auf Kohortenstudien

Für prospektive und retrospektive Kohortenstudien wurden die altersadjustierten Risikogradienten, standardisiert pro Standardabweichung der Populationsvarianz junger Personen (Alter 20–40 Jahre), berechnet und mit sRR bezeichnet.

Geräte ohne Daten aus Kohortenstudien

Für die Geräte, für die keine Daten aus prospektiven Kohortenstudien vorlagen, sind Berechnungen auf der Basis von Ergebnissen aus Fall-Kontroll- bzw. in wenigen Fällen aus retrospektiven Fall-Kohortenstudien angegeben. Zur Abgrenzung werden nicht-prospektive Ergebnisse *kursiv* angegeben. Dabei wurden bei Querschnittsstudien nur Studien in die Auswertung einbezogen, bei denen an denselben Patienten auch DXA-Messungen durchgeführt wurden. Anderenfalls wäre das Risiko eines hohen Bias unabschätzbar. Die in Fall-Kontroll- oder Fall-Kohortenstudien publizierten standardisierten alterskorrigierten Odds Ratios ($sOR_{pub}(DXA)$) wurden nach folgender Formel korrigiert, um den Bias der Patientenselektion teilweise zu korrigieren (Annahme, dass sich der Bias auf DXA und das QUS-Verfahren in gleicher Weise auswirken würde):

$$sOR_{korr} = \exp\left(\ln(sOR_{pub}(QUS)) \times \frac{\ln(sRR_{meta}(DXA))}{\ln(sOR_{pub}(DXA))}\right)$$

Wobei $sOR_{pub}(QUS)$ und $sOR_{pub}(DXA)$ die in der Fall-Kontroll- oder Fall-Kohortenstudie ermittelten Odds Ratios für das zu untersuchende QUS-Verfahren und das DXA-Referenzverfahren am bestmöglichen Messort sind (DXA LWS für klinische Frakturen und für Wirbelkörperfrakturen, DXA Femurhals, Trochanter und/oder Ge-

samthüfte für Hüftfrakturen) und $sRR_{meta}(DXA)$ als Goldstandard nach der letzten veröffentlichten Metaanalyse folgende Werte hat (Cummings et al. 2002) – die prädiktive Kraft von Femurhals, Trochanter und Gesamtfemurregion sollte dabei in der gleichen Größenordnung liegen (Cummings et al. 2002; Duboeuf et al. 1997):

- für DXA der LWS und Wirbelkörperfrakturen: 1,9 (1,8–2,0)
- für DXA der LWS und klinische Frakturen: 1,5 (1,4–1,7)
- für DXA der Hüfte und Hüftfrakturen: 2,4 (2,2–2,6)

In einigen wenigen Veröffentlichungen, die ansonsten die o. a. Bedingungen erfüllen, sind altersadjustierte standardisierte Odds Ratios nicht explizit angegeben worden. Diese Arbeiten wurden nicht mit einbezogen, was allerdings keine wesentlichen Auswirkungen hatte, da für praktisch alle Geräte, für die solche Veröffentlichungen ohne Odds Ratio vorlagen, auch andere Publikationen mit Angabe von Odds Ratios zur Verfügung standen.

Geräte ohne Daten aus Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien

Liegen für ein Verfahren weder Kohorten- noch Fall-Kontroll-Studien vor, so kann überprüft werden, ob es einer bereits mit Evidenz bewerteten Verfahrensgruppe zugeordnet werden kann. Ist dies der Fall und zeigen Korrelationsstudien hohe oder sogar sehr hohe Übereinstimmung (gemäß vorstehendem Abschnitt „Übereinstimmungsmaße“), so kann der Evidenzstatus der Gruppe gemäß den Vorgaben dieses Kapitels auf das neue Verfahren übertragen werden.

Gruppierung nach Verfahren bzw. Geräten

Für **DXA-Verfahren** ist in verschiedenen Studien eine so hohe Korrelation zwischen verschiedenen Gerätetypen nachgewiesen worden, dass im Sinne der Definition von *sehr hoher Übereinstimmung* gesprochen, die Ergebnisse der verschiedenen Geräte in einer Gruppe gepoolt und ihre Evidenz als Gruppe bewertet werden kann. Für neuere DXA-Geräte muss noch geprüft werden, ob Korrelationsdaten veröffentlicht wurden – ggf. müssen, wenn dies nicht der Fall ist, neuere Geräte mit niedriger Evidenz bewertet werden.

Für **QUS-Verfahren** gibt es weniger Studien über Korrelationen zwischen verschiedenen Geräten. Daten von Njeh et al. (2000) zeigen unter Calcaneus-Geräten Korrelationskoeffizienten im Bereich von 0,81–0,92 für SOS und 0,69–0,92 für BUA für die in dieser Leitlinie untersuchten QUS-Geräte. Damit liegen die SEEs im Bereich von 0,4–0,6 T-Scores für SOS und im Bereich von 0,4–0,7 T-Scores für BUA. Hier gab es innerhalb der Gruppe mit festem Transducerabstand keine grundsätzlich bessere Korrelation als mit Geräten mit variablem Transducerabstand. Damit liegt unter Calcaneus-Geräten *hohe Übereinstimmung*, nicht aber *sehr hohe Übereinstimmung* vor, weshalb im Gegensatz zu DXA die Evidenz für Ultraschallverfahren geräte- und nicht verfahrensspezifisch ausgewertet wurde. In den anderen QUS-Gerätegruppen gibt es jeweils nur ein Gerät, sodass diese naturgemäß auch einzeln hinsichtlich ihrer Evidenzlage bewertet werden mussten.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–10.

- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 2002; 288(15): 1889–97.
- Duboeuf F, et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. J Bone Miner Res 1997; 12(11): 1895–902.
- Genant HK, et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. J Bone Miner Res 1994; 9(10): 1503–14.
- Hanson J. Standardization of femur BMD. J Bone Miner Res 1997; 12(8): 1316–7.
- Njeh CF, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. Osteoporos Int 2000; 11(12): 1051–62.

4.4.2.3 Evidenz der Frakturvorhersagekraft

In den Tabellen 21 und 22 sind die Risikogradienten für Osteodensitometrie und QUS-Verfahren jeweils standardisiert pro Standardabweichung der Populationsvarianz und korrigiert um Alterseffekte (und zum Teil um weitere Confounder) dargestellt. Oberhalb der mit Literaturreferenzen versehenen Einzelergebnisse für spezifische Variablen eines Verfahrens findet sich der resultierende standardisierte adjustierte Frakturrisikogradient für die jeweilige Variable. Hierfür wurden nur die Studien der jeweils höchsten Evidenzstufe gewertet; falls dies mehrere waren, als ungewichteter Mittelwert der sRR- bzw. sOR-Werte der Einzelstudien. Wenn mehrere Veröffentlichungen zum gleichen Datensatz erfolgten, wurde nur die aktuellste Veröffentlichung verwendet.

Beispiel: für DXA, LWS, laterale BMD und Wirbelkörperfrakturen ein Wert 2,3 mit einem Evidenzgrad von 3b; für SXA, DXA, pDXA, prox. Radius, BMD ein Wert von 2,2 mit einem Evidenzgrad von 1a (basierend auf einem systematischen Review; die übrigen Studienergebnisse mit niedrigerem Evidenzgrad wurden nicht einbezogen, da davon ausgegangen wird, dass der systematische Review entsprechende Ergebnisse berücksichtigt).

Alle aufgeführten Studien zeigen Ergebnisse für postmenopausale Frauen. Angaben zu Risikogradienten bei Männern sind in den nachfolgenden Kapiteln zu den einzelnen Verfahren zu finden.

Frakturvorhersagekraft DXA an Wirbelsäule und Femur

Die Knochendichtemessung mithilfe der DXA-Methode an Wirbelsäule und Femur ist ein starker unabhängiger Risikofaktor bei der Ermittlung des Frakturrisikos (Empfehlungsgrad A bei Frauen und Männern).

Risikogradienten

Die wesentlichsten Risikogradienten für DXA an Wirbelsäule und Femur aus Tabelle 21 sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Dabei ist die Knochendichtemessung ein von den klinischen Risikofaktoren und insbesondere dem Lebensalter (Siris et al. 2004) unabhängiger Risikofaktor für Frakturen.

Geschlechtsabhängigkeit

Die Frakturrisikogradienten sind für Männer und Frauen so ähnlich, dass sie für klinische Zwecke gleichgesetzt werden können.

Tabelle 20 Die wesentlichsten Risikogradienten für DXA an Wirbelsäule und Femur

	Klinische Frakturen	Wirbelkörperfrakturen	Hüftfrakturen
DXA Wirbelsäule	1,5 (1,4–1,7)	1,9 (1,8–2,0)	1,5 (1,3–1,7)
DXA Hüfte	1,5 (1,4–1,6)	1,9 (1,8–2,1)	2,6 (2,3–2,9)

Johnell et al. (2005) haben im Rahmen einer Metaanalyse aus 12 longitudinalen Kohortenstudien mit insgesamt 39 000 Männern und Frauen die prognostische Bedeutung einer DXA-Knochendichtemessung für zukünftige Frakturen untersucht. Messungen der Knochendichte am Schenkelhals waren ein ähnlich starker Prädiktor von Frakturen bei Männern und Frauen. Bei einem Alter von 65 Jahren war die Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung mit einem Risiko für Schenkelhalsfrakturen von 2,94 (95%-KI 2,02–4,27) bei Männern und 2,88 (95%-KI 2,31–3,59) bei Frauen verbunden. Für das Gesamtrisiko für osteoporotische Frakturen lag das relative Risiko bei 1,41 (95%-KI 1,33–1,51) bei den Männern und 1,38 (95%-KI 1,28–1,48) bei den Frauen.

Ähnlich die Ergebnisse der Rotterdam-Studie. So beträgt der Risikogradient

- für Messungen **am Femurhals** für Hüftfrakturen 2,1 (1,7–2,5) für Männer und 2,3 (1,6–3,3) für Frauen (Schuit et al. 2004), für Wirbelkörperfrakturen 1,8 (1,3–2,4) für Männer und 1,9 (1,6–2,4) für Frauen (van der Klift et al. 2002) und für klinischen Frakturen 1,4 (1,2–1,6) für Männern und 1,5 (1,4–1,6) für Frauen (Schuit et al. 2004) (Evidenzgrad 1b);
- für Messungen **an der Wirbelsäule** lag der Risikogradient für Wirbelkörperfrakturen bei 2,6 (1,8–3,7) für Männer und 2,2 (1,7–2,7) für Frauen (van der Klift et al. 2002) (Evidenzgrad 1b).

Neben der Knochendichte per se scheint auch das Ausmaß der Knochendichteabnahme im Verlauf ein zusätzlicher Risikofaktor für Frakturen bei Frauen (Nguyen et al. 2005) und bei Männern (Naves et al. 2005) zu sein.

DXA-Messorte

Eine spezielle Komplexität der Einbeziehung der Knochendichtemessung in die Vorhersage von Frakturen ergibt sich aus den unterschiedlichen standardisierten Messorten für die Knochendichtemessung (LWS, verschiedene Regionen des proximalen Femurs, Radius, Ganzkörpermessung), die für einzelne Frakturarten eine unterschiedliche prognostische Bedeutung haben. So hat die Messung der Knochendichte an der LWS für Wirbelkörperfrakturen eine höhere prognostische Wertigkeit als für Schenkelhalsfrakturen, während die Messung der Knochendichte am Unterarm Unterarmfrakturen besser vorhersagen kann als eine Messung an der LWS, aber Wirbelkörperbrüche schlechter vorhersagt. Die Knochendichtemessung, vor allem wenn sie an mehreren Messorten durchgeführt wird, gibt somit keine einheitliche Frakturvorhersage.

Für die klinische Beratungssituation ist es viel zu komplex, unterschiedliche Frakturprädiktionen für einzelne Skelettregionen in therapeutische Entscheidungsalgorithmen einzubeziehen. Es ist also notwendig, hier eine Gewichtung vorzunehmen, um ein „gemitteltes Risiko“ zu berechnen. Da Wirbelkörper- und periphere Frakturen durch

eine Messung der Knochendichte an der LWS und am proximalen Gesamtfemur am besten vorhergesagt werden können und die größte klinische Relevanz haben, bietet sich eine Messung dieser beiden Messregionen an. Risikobewertungen können für beide Messareale auf der Grundlage der Minimalwerte beider Messungen oder auf der Grundlage von gemittelten Werten beider Messungen vorgenommen werden, wobei Letzteres wegen Artefakten einer der beiden Messregionen oft nicht möglich ist.

Bei einer Entscheidungsfindung auf der Basis des niedrigsten T-Scores an LWS und Femur muss in Rechnung gestellt werden, dass durch diese Minimumbedingung der Risikogradient vermindert wird, also schwächer ist, als in obiger Tabelle 20 angegeben. Dies muss bei Errechnung von Schwellenwerten bedacht werden.

Für Wirbelsäulenmessungen ist der mittlere Knochendichtewert von LWK 1–4 zu verwenden (Empfehlungsgrad D), wenn alle diese Wirbelkörper auswertbar sind. Sind einzelne Wirbelkörper nicht auswertbar, so sind sie von der Analyse auszuschließen; bei Verlaufsmessungen ist dies retrospektiv auch für alle vorangehenden Untersuchungen notwendig, um Knochendichteunterschiede an vergleichbaren Messregionen bestimmen zu können. Es müssen mindestens zwei auswertbare Wirbelkörper vorliegen, um eine valide Messung durchführen zu können. Es ist unzulässig, den niedrigsten Wert eines der gemessenen Wirbelkörper zur Entscheidungsfindung zugrunde zu legen, da hierfür der Risikogradient überschätzt würde.

Für Femurmessungen liegt die prädiktive Kraft von Femurhals, Trochanter und Gesamtfemurregion in der gleichen Größenordnung (Cummings et al. 1993; Duboeuf et al. 1997). Obwohl mehr Daten zur Frakturprädiktion auf der Basis des Femurhalses als für die Gesamtfemurregion veröffentlicht wurden, wird aus folgenden Gründen empfohlen, die Gesamtfemurregion als Hüftregion zu verwenden: Die Femurhalsregionen verschiedener Hersteller differieren und infolgedessen ist eine Hersteller-unabhängige Standardisierung der Knochendichte für die Gesamtfemurregion definiert worden (Hanson 1997). Pertrochantere Hüftfrakturen werden signifikant besser durch die Trochanter als die Femurhalsregionen vorhergesagt (Schott et al. 1998); da dies in etwa die Hälfte aller Hüftfrakturen ausmacht, sollte die Trochanterregion mit einbezogen werden, was durch die Gesamtfemurregion gewährleistet ist.

Cummings SR, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341(8837): 72–5.

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288(15): 1889–97.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Duboeuf F, Hans D, Schott AM, Kotzki PO, Favier F, Marcelli C, Meunier PJ, Delmas PD. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1895–902.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Hanson J. Standardization of femur BMD. *J Bone Miner Res* 1997; 12(8): 1316–7.

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, de Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7): 1185–94. Epub 2005 Mar 7.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041): 1254–9.

► Evidenzgrad 1a Oxford

- Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int* 2005; 16(6): 603–9. Epub 2004 Sep 21.
► Evidenzgrad 1b Oxford
- Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Femoral Neck Bone Loss Predicts Fracture Risk Independent of Baseline BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7): 1195–1201. Epub 2005 Feb 21.
► Evidenzgrad 2b Oxford
- Schott AM, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998; 8(3): 247–54.
► Evidenzgrad 1b Oxford
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1): 195–202.
► Evidenzgrad 2b Oxford
- Siris ES, Brennan SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, Abbott TA. Predictive Value of Low BMD for 1-Year Fracture Outcomes Is Similar for Postmenopausal Women Ages 50–64 and 65 and Older: Results From the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1215–20.
► Evidenzgrad 2b Oxford
- Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, Bowman PJ, Ensrud KE. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(9): 1479–86.
► Evidenzgrad 1b Oxford
- van der Klift M, et al. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1051–6.
- van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1172–80.
► Evidenzgrad 2b Oxford

Frakturvorhersagekraft sonstiger Osteodensitometrieverfahren

Die mithilfe von Osteodensitometrieverfahren (Ausnahme: zentrale DXA) bestimmten Messgrößen erlauben die Abschätzung des absoluten Frakturrisikos (Empfehlungsgrad A für Frauen für die am besten validierten Verfahren, keine Empfehlungen für Männer).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt derzeit eine diagnostische Abklärung nur bei einem 10-Jahres-Frakturrisiko von mehr als 20%. Das 10-Jahres-Frakturrisiko kann allerdings auch mithilfe von anderen OD-Verfahren abgeschätzt werden. Hierfür sind Gerät- und Messwert-spezifische Unterschiede in den Empfehlungsgraden zu beachten. Ein primäres Screening ohne einen entsprechenden klinischen Risikofaktor wird allerdings derzeit nicht empfohlen. Liegt dieser Risikofaktor vor, empfiehlt der DVO Folgendes:

Nur in strukturschwachen Gebieten, in denen kein bzw. unter erschwerten Bedingungen Zugang zu einer DXA-Messung besteht, ist bei entsprechendem Risikoprofil zunächst die Durchführung einer sonstigen OD gerechtfertigt. Bei auffälligem Befund sollte eine DXA-Messung initiiert und entsprechend den weiteren Empfehlungen verfahren werden. Bei unauffälligem Befund sind keine weiteren Maßnahmen zu treffen.

Tabelle 21 BMD und Frakturrisiko für röntgenbasierte Osteodensitometrieverfahren, Zusammenfassung von Ergebnissen prospektiver Studien (nicht kursiv) und aus Querschnittsstudien (*kursiv*). Am Ende jeder Angabe von Risikogradienten folgt die Bezeichnung des Evidenzgrades nach den Oxford-Kriterien der jeweiligen Studie, **fett** gedruckt. Zentral mittig für jede Variable in der ersten Zeile findet sich der mittlere Risikogradient nebst Evidenzgrad.

Verfahren	Messort	Variable	Klinische Frakturen	Wirbelkörperfrakturen	Hüftfrakturen
DXA	Femur	BMD ¹⁰	1,5 1a	1,9 1a	2,6 1a
			60 Jahre 1,4 (1,3-1,5) [48] 1a	1,9 (1,8-2,1) [5] 1a	60 Jahre: 3,1 (2,4-3,9) [48] 1a
			70 Jahre 1,5 (1,4-1,6) [48] 1a		70 Jahre: 2,8 (2,4-3,2) [48] 1a
			80 Jahre 1,7 (1,6-1,8) [48] 1a		80 Jahre: 2,3 (2,1-2,5) [48] 1a
			1,6 (1,4-1,8) [5] 1a		2,4 (2,2-2,6) [5] 1a
	LWS	BMD p.a.	1,5 1a	1,9 1a	1,5 1a
			1,5 (1,4-1,7) [5] 1a	1,9 (1,8-2,0) [5] 1a	1,5 (1,3-1,7) [5] 1a
	A. BMD lateral		<i>keine verwertbaren Studien</i>	<i>2,3 3b</i>	<i>keine verwertbaren Studien</i>
				<i>2,8 [49] 3b</i>	
				<i>2,0 [50] 3b</i>	
	B. Ganzkörper	C. BMD	<i>keine verwertbaren Studien</i>	<i>keine verwertbaren Studien</i>	1,6 1b
					1,9 (0,9-2,8) [37] 1b
SXA/pDXA	Proximaler Radius	D. BMD	1,5 1a	2,2 1a	2,1 1a
			1,5 (1,3-1,6) [52] 1a	2,2 (1,7-2,6) [52] 1a	2,1 (1,6-2,7) [52] 1a
			1,3 (1,2-1,3) [53] 1b	1,5 (1,4-1,7) [53] 1b	1,4 (1,3-1,5) [53] 1b
				1,6 [54] 2b²	1,4 (1,1-1,9) [55] 1b
					1,5 [54] 2b²
	Distaler Radius	BMD	1,4 1a	1,7 1a	1,5 1a
			1,4 (1,3-1,6) [5] 1a	1,7 (1,5-1,9) [5] 1a	1,5 (1,3-1,8) [5] 1a
			1,2 (0,9-1,7) [56] 1b	1,6 [54] 2b²	1,6 [54] 2b²
				1,2 [57] 3b	
	Ultra-distaler Radius	BMD	1,2 1b	1,5 3b	4,8 3b
			1,2 (0,9-1,7) [56] 1b	1,4 [58] 3b	4,8 [58] 3b
				1,4 [57] 3b	
				1,6 [50] 3b	
	Calca-neus	BMD	1,5 1a	1,7 1a	1,8 1a
			1,5 (1,4-1,6) [5] 1a	1,7 (1,5-1,9) [5] 1a	1,8 (1,5-2,1) [5] 1a
				1,8 [54] 2b²	1,7 [54] 2b²
				1,6 [57] 3b	
DXL	Calca-neus	BMD	9, 10	10	10
DXR	Meta-carpalia	BMD	1,5 3b	1,6 2b	1,6 2b
			1,5 [59] 3b	1,6 [54] 2b²	1,6 [54] 2b²

Fußnoten siehe Seite 172

Tabelle 21 (Fortsetzung)

Verfahren	Messort	Variable	Klinische Frakturen	Wirbelkörperfrakturen	Hüftfrakturen
pQCT, Einzelschicht	Ultradistaler Radius (4%-Messort)	BMD integral	⁴ 7	<i>n.s. 3b</i> 1,1 <i>n.s. [58] 3b</i> 1,3 <i>n.s. [50] 3b</i> ⁵⁵	<i>2,6 3b</i> 2,6 [58] <i>3b</i> ⁶
		BMD Spongiosa		<i>n.s. 3b</i> 1,2 <i>n.s. [58] 3b</i> 1,3 <i>n.s. [50] 3b</i> ⁵	<i>2,2 3b</i> 2,4 [58] <i>3b</i> 1,9 [61] <i>3b</i>
		BMD Kortikalis		<i>n.s. 3b</i> 1,2 <i>n.s. [50] 3b</i>	
		Fläche Kortikalis		<i>n.s. 3b</i> 1,2 <i>n.s. [50] 3b</i>	
pQCT, Mehrschicht	Radius Diaphyse	BMD integral		<i>1,8 3b</i> 1,8 [57] <i>3b</i>	
	Radius Metaphyse	Kortikalis Flächen-Anteil		<i>2,0 3b</i> 2,0 [57] <i>3b</i>	
	Distaler Radius	BMD integral		<i>1,5 3b</i> 1,5 [57] <i>3b</i>	
	Distaler Radius	BMD Spongiosa		<i>1,6 3b</i> 1,6 [57] <i>3b</i>	
QCT	Wirbelsäule	BMD Spongiosa	<i>1,5 3b</i> 1,5 [62] <i>3b</i>	<i>2,3 2b</i> 2,3 [63] <i>2b</i> ¹ 6,9 [49] <i>3b</i> ³ 2,0 [57] <i>3b</i> 2,2 [62] <i>3b</i> 2,9 [64] <i>3b</i> 2,9 [50] <i>3b</i> 3,4 [51] <i>3b</i> ⁸	¹²
QCT CTXA	Femur	BMD DXA-äquiv. Ges. Femur	1,6 ⁵ ¹³	1,9 ⁵ ¹³	2,4 ⁵ ¹³

Fußnoten siehe Seite 172

- ¹ Prospektive Auswertung der Prädiktionskraft im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Therapiestudie. Anstelle, wie in den Oxford-Kriterien für Evidenzgrad 2b gefordert, nur die unbehandelte Kontrollgruppe auszuwerten, wurden hier alle Patienten ausgewertet, wobei durch eine Kovariante der Behandlungseffekt korrigiert wurde. Da für die Zwecke einer Risikoprädiktion bei Osteoporosepatienten dies eher eine konservativere Abschätzung bedeutet, wurde hier der gleiche Evidenzgrad zugewiesen. Im Übrigen hatten die Patienten dieser Studie, die mit DXA untersucht wurden, genau den für p.a. DXA der LWS erwarteten Risikogradienten von 1,9 pro SD, eine weitere Bestätigung, dass die QCT-Werte keinem nennenswerten Bias ausgesetzt waren.
- ² Hier handelt es sich um eine Fall-Kohorten-Analyse der Frakturinzidenz als Teil der prospektiven Study of Osteoporotic Fractures (SOF). Da für p.a. DXA die Risikogradienten in dieser Teilgruppe nicht den publizierten Risikogradienten der SOF-Studien entsprechen, liegt offenkundig ein Selektions-Bias vor. Deshalb wurden diese Daten, anders als bei sonstigen prospektiven Daten, auch der für Fall-Kontroll-Studien entwickelten Korrektur der Risikogradienten unterzogen. Dementsprechend wurde auch der Evidenzgrad nicht als 1b, sondern als 2b eingestuft.
- ³ Extrem hoher Risikogradient für QCT. Der publizierte Wert von sOR = 3,67 ist bereits sehr hoch und wird durch den ausgesprochen schlechten DXA-Wert von sOR = 1,54 auf den Wert von 6,9 hochnormiert. Entsprechend ist der Wert von lateraler DXA von publizierten 2,0 auf 2,8 hochnormiert.
- ⁴ Es wurde keine Studie gefunden, in der die Odds Ratios für klinische Frakturen im Vergleich zur DXA am selben Kollektiv untersucht wurden. Die Studie von Formica et al. [58] beinhaltete keine Analyse von klinischen Frakturen; selbst die Untergruppe der Unterarmfrakturen hatte nicht genügend statistische Power, um eine Aussage zur Frakturprädiktion zu erlauben. Eine Arbeit von Schneider et al. [110] zeigte für Colles-Frakturen eine signifikante Frakturdiskriminierung, DXA wurde nicht durchgeführt.
- ⁵ Es gibt eine Reihe von weiteren Studien zur Wirbelkörperfrakturdiskriminierung, die nicht den im übrigen den Bewertungen zugrunde gelegten Anforderungen an Referenzverfahren und statistische Analysemethoden genügen, die aber für eine Bewertung der Verfahren bei Empfehlungsgrad D mit herangezogen werden könnten. Nijs et al. [111] verglichen das Diskriminationsvermögen von pQCT und DXA mithilfe der ROC-Analyse bei altersangepassten Patienten mit und ohne Wirbelkörperfraktur. Hierbei zeigten die trabekuläre BMD am 4%-Messort (ultradistalen Radius) und der Strength Strain Index (SSI) am 15%-Messort (distaler Radius) eine zur p.a. DXA der LWS ebenbürtige Frakturdiskriminierung. Odds Ratios wurden nicht berechnet. Gorai et al. [112] berichten standardisierte Odds Ratios für Wirbelkörperfrakturen, die für pQCT bei 2,1–2,2 für trabekuläre bzw. integrale BMD lagen; in dieser Studie wurde allerdings kein DXA verwendet und die Rekrutierungsmethode der 150 Patienten mit Frakturen ist unklar, sodass kein korrigierter sOR errechnet werden konnte. In einer weiteren Studie von Cardenas et al. [113] wurde eine signifikante Diskriminierung von Patienten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen berichtet. Allerdings wurden keine Odds Ratios errechnet und die Daten der pQCT-Gruppe mit Frakturen fallen mit einer auffällig niedrigen Standardabweichung aus dem Rahmen. Die Diskriminierung war zudem signifikant schlechter als mit Ganzkörper-DXA (Wirbelsäulen- oder Femurmessungen wurden nicht durchgeführt). Hasegawa et al. [114] berichten einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten gleichen Alters mit und ohne Wirbelkörperfrakturen sowohl für trabekuläre BMD als auch integrale BMD – Odds Ratios wurden nicht berechnet und es liegen keine DXA-Werte zum Vergleich vor. Niedhart et al. [115] berichten über eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, die signifikante Unterschiede in verschiedenen pQCT-Variablen, darunter auch die trabekuläre BMD und die integrale BMD am 4%-Messort, zwischen Patienten, die, großteils nach der Messung, Wirbelkörperfrakturen erlitten hatten, und einer Kontrollgruppe, bei der dies nicht passiert war. Es fehlt allerdings eine Referenz-Messung mit DXA. In einer Querschnittsstudie von Kröger et al. [116] zeigten p.a. DXA von LWS und Hüfte, spinale QCT und pQCT des Radius keine signifikanten Unterschiede in den Flächen unter den jeweiligen ROC-Kurven für Frauen (desgl. auch für Männer) mit und ohne Wirbelkörperfrakturen. Die Größe der Variabilität der Flächen bei den verschiedenen Vergleichspaaren (s. Tab. 5 in Kröger et al. 1999) deutet auf Probleme in den verschiedenen Untergruppenanalysen hin; ferner wurde beim pQCT neben 4 Strategien single-slice-pQCT-Geräten auch ein DensiScan-Gerät eingeschlossen; eine Minderheit der frakturierten Personen nahm Glucocorticoide – insgesamt eine Vielzahl von Gründen, die die Qualität der Studie einschränken. Gramp et al. [117] berichten über signifikante Diskriminierung von Patienten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen mit Odds Ratios, die etwa halb so groß waren wie die von spinaler QCT; DXA wurde nicht untersucht.
- ⁶ Niedhart et al. [115] berichten über eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, die signifikante Unterschiede in verschiedenen pQCT-Variablen, darunter auch die trabekuläre BMD und die integrale BMD am 4%-Messort, zwischen Patienten, die, zur Hälfte nach der Messung, Schenkelhalsfrakturen erlitten hatten, und einer Kontrollgruppe, bei der dies nicht passiert war. Es fehlt allerdings eine Referenz-Messung mit DXA.
- ⁷ Niedhart et al. [115] berichten über eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, die signifikante Unterschiede in verschiedenen pQCT-Variablen, darunter auch die trabekuläre BMD und die integrale BMD am 4%-Messort, zwischen Patienten, die, großteils nach der Messung, Radiusfrakturen erlitten hatten, und einer Kontrollgruppe, bei der dies nicht passiert war. Es fehlt allerdings eine Referenz-Messung mit DXA.
- ⁸ Im direkten Vergleich von p.a. DXA und QCT der LWS konnte von Kröger et al. [116] kein signifikanter Unterschied in den Flächen unter den jeweiligen ROC-Kurven festgestellt werden; Gleiches wurde von van Berkum et al. [118] berichtet. Eine Reihe von weiteren Studien belegen aber die signifikant bessere Wirbelkörperfrakturdiskriminierung der spinalen QCT [65–68], sodass sich die Frage stellt, ob die anderen Studien nicht genügend statistische Power hatten.

- ⁹ In einer Querschnittsstudie wurde für Frauen mit klinischen Frakturen eine altersadjustierte Odds Ratio von 3,6 für Frauen mit T-Score < -1 im Vergleich zu Frauen mit T-Score < -1 berichtet [23]. Dieser Wert ist nicht mit den standardisierten Odds Ratios, wie sie ansonsten in der Tabelle angegeben sind, vergleichbar, auch wurde kein DXA-Verfahren an denselben Personen durchgeführt.
- ¹⁰ Die prädiktive Kraft von Femurhals, Trochanter und Gesamtfemurregion liegt in der gleichen Größenordnung [20, 36]
- ¹¹ Korrelation zu DXA-Messungen am Calcaneus ist $r^2 = 0,78$ ($n = 36$, $SEE \approx 0,27 \text{ g/cm}^2$) [24]. Damit kann der BMD des Calcaneus nur mit mehr als ± 2 T-Scores Unsicherheit abgeschätzt werden.
- ¹² In einer sehr frühen Studie berichten Harma et al. [69], dass die mit spinaler QCT gemessene BMD-Minderung bei Patienten mit Wirbelkörperfrakturen ausgeprägter sei als bei Patienten mit Hüftfrakturen die Patientenzahlen sind allerdings gering (30 mit Hüft-, 19 mit Wirbelkörper- und 49 ohne Frakturen).
- ¹³ Das CTXA-Verfahren basiert auf einer volumetrischen QCT der Hüftregion, aus der durch eine rechnerische planare Rekonstruktion Messwerte errechnet werden, die den DXA-Aufnahmen am proximalen Femur entsprechen. Veröffentlichte Daten zur Frakturdiskriminierung gibt es bisher nicht. Daten des Herstellers (der FDA zur Verfügung gestellt) zeigen eine Korrelation zwischen dem DXA-äquivalenten Gesamtfemur-CTXA-Wert und am gleichen Patientenkollektiv gemessenen DXA-Gesamtfemur-Wert von $r = 0,97$ mit einem SEE der Regression von $0,044 \text{ g/cm}^2$ ($n = 69$). Weitere unveröffentlichte Daten der Eurofors-Studie zeigen eine Korrelation von $r = 0,83$ mit einem SEE der Regression von $0,054 \text{ g/cm}^2$ ($n = 91$). Damit ist eine Abschätzung des DXA-T-Scores an der Hüfte analog zu DXA Gesamtfemur mit einer Unsicherheit von etwa einem halben T-Score möglich (Evidenzgrad 5), sodass begründet vermutet werden kann, dass die äquivalenten Z-Scores denen der DXA Gesamtfemur entsprechen.

Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 21 aufgeführt. Aus ihnen können Empfehlungsgrade für die einzelnen Verfahren abgeleitet werden.

Geschlechtsabhängigkeit

Daten für Männer sind nicht erhoben worden.

Frakturvorhersagekraft QUS-Verfahren

Die mithilfe von QUS-Verfahren bestimmten Schallmessgrößen erlauben die Abschätzung des absoluten Frakturrisikos (Empfehlungsgrad A für Frauen, Empfehlungsgrad D für Männer für die am besten validierten Verfahren).

Das 10-Jahres-Frakturrisiko kann allerdings auch mithilfe von Ultraschallverfahren abgeschätzt werden. Hierfür sind Gerät- und Messwert-spezifische Unterschiede in den Empfehlungsgraden zu beachten. Ein primäres Screening ohne einen entsprechenden klinischen Risikofaktor wird allerdings derzeit nicht empfohlen. Liegt dieser Risikofaktor vor, empfiehlt der DVO Folgendes:

Nur in strukturschwachen Gebieten, in denen kein bzw. unter erschwerten Bedingungen Zugang zu einer DXA-Messung besteht, ist bei entsprechendem Risikoprofil zunächst die Durchführung einer quantitativen Ultraschallmessung gerechtfertigt. Bei auffälligem Befund sollte eine DXA-Messung initiiert und entsprechend den weiteren Empfehlungen verfahren werden. Bei unauffälligem Befund sind keine weiteren Maßnahmen zu treffen.

Der Grund für diese Empfehlung, die ebenfalls für die im letzten Abschnitt angeführten sonstigen Osteodensitometrieverfahren gilt, ist, dass die therapeutische Effizienz der medikamentösen Therapie der Osteoporose bisher nur DXA-basiert untersucht worden ist und eine Übertragbarkeit auf andere Messverfahren nicht als gesichert angenommen werden kann. Aus diesem Grund müsste der Patient selbst bei gleich guter Risikoabschätzung der verschiedenen messtechnischen Verfahren vor einer medika-

mentösen Therapie eine zusätzliche DXA-Messung erhalten und hätte damit einen unnötigen doppelten Untersuchungsaufwand. In strukturarmen Gebieten erscheint dies aber gerechtfertigt, da der Teil der Personen, der vom Gesamtfrakturrisiko her keine medikamentöse Therapie benötigt, durch die alternativen Messverfahren erkannt werden kann.

Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 22 aufgeführt. Aus ihnen können Empfehlungsgrade für die einzelnen Verfahren abgeleitet werden.

Quantitative Ultraschallergebnisse als unabhängige Risikoindikatoren

Der quantitative Ultraschall kann das künftige Risiko peripherer Frakturen bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern ähnlich gut vorhersagen wie zentrale DXA-Messungen (Huopio et al. 2004; Khaw et al. 2004; Lee et al. 2002; Miller et al. 2002; Schott et al. 2004). Zur Vorhersage des Risikos von Wirbelkörperfrakturen liegen ebenfalls Aussagen aus einer Querschnittsstudie vor (Gluer et al. 2004).

Während sich durch die Ergebnisse epidemiologischer Studien das Wissen um die Frakturvorhersage durch eine Kombination von klinischen Risikofaktoren gefestigt hat, ist die Frage der Interaktion apparativ bestimmter Frakturrisiken (DXA, Ultraschall, Knochenmarker) miteinander und mit den klinischen Risiken noch nicht vollständig geklärt. Die bisherigen Untersuchungen hierzu hatten überwiegend explorativen Charakter. Es ist also noch ungenügend geklärt, welche dieser Risiken additiv oder synergistisch sind und welche Risiken sich teilweise oder ganz durch andere Risiken erklären lassen. Nach den bisher vorliegenden Daten scheinen sowohl die DXA-Messung als auch der quantitative Ultraschall an der Ferse zum Gesamtfrakturrisiko unabhängig von klinischen Faktoren beizutragen, aber die Stärke dieses Beitrags ist noch unsicher. Für postmenopausale Frauen gibt es zwei prospektive Studien, die eine unabhängige Prädiktion aller Frakturen von klinischen Risikofaktoren durch eine quantitative Ultraschallmessung an der Ferse zeigen (Huopio et al. 2004; Khaw et al. 2004). In der einen Studie war das adjustierte relative Risiko für eine Fraktur pro Abnahme um eine Standardabweichung 1,80 (1,27–2,56), 1,72 (1,21–2,45) und 1,43 (1,01–2,03) für SOS, SI und BUA (Huopio et al. 2004). In der anderen Studie war das adjustierte relative Risiko für eine Fraktur pro Abnahme um eine Standardabweichung für BUA 1,95 (95%-KI 1,50–2,52; $p < 0,0001$) (Khaw et al. 2004). In die letztere Studie waren auch Männer eingeschlossen. Bei den Frakturen handelte es sich überwiegend um periphere Frakturen, sodass über eine unabhängige Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen keine Aussage gemacht werden kann.

Geschlechtsabhängigkeit

Für Männer sind für transversale QUS-Messungen am Calcaneus und die nachfolgend aufgeführten Messgrößen dieselben Risikogradienten wie für Frauen gültig (Empfehlungsgrad D):

- BUA-Wert bei Messung mit variablem Transducerabstand
- BUA- oder SOS-Wert bei Messung mit festem Transducerabstand für Wirbelkörper- und klinische Frakturen, möglicherweise aber nicht für Hüftfrakturen

Für die übrigen QUS-Verfahren können aufgrund unzureichender Evidenz keine Empfehlungen gegeben werden.

Tabelle 22 QUS-Variablen und Frakturrisiko. Zusammenfassung von Ergebnissen prospektiver Studien (nicht kursiv) und aus Querschnittsstudien (*kursiv*). Am Ende jeder Angabe von Risikogradienten folgt die Bezeichnung des Evidenzgrades nach den Oxford-Kriterien der jeweiligen Studie, **fett** gedruckt. Zentral mittig für jede Variable in der ersten Zeile findet sich der mittlere Risikogradient nebst Evidenzgrad.

Geräte	Variable	Klinische Frakturen	Wirbelkörperfrakturen	Hüftfrakturen
GE Lunar Achilles/Achilles+	BUA	1,4 1b	1,7 2c	2,2 1b
		1,3(1,1-1,6) [70] 1b	1,5 [7] 2c	2,0(1,6-2,4) [77] 1b
		1,5(1,0-2,3) [71] 1b	1,9 [75] ¹ 2c	1,7(1,5-1,9) [78] 1b
		1,4(1,1-1,6) [72] 1b	1,5 [76] 3b	1,9(1,6-2,2) [79] 1b
	SOS	1,6 1b	2,0 2c	2,1 1b
		1,4(1,2-1,7) [70] 1b	2,0 [7] 2c	1,7(1,4-2,1) [77] 1b
		2,0(1,3-2,9) [71] 1b	1,9 [75] ¹ 2c	1,7(1,4-2,0) [78] 1b
		1,3(1,1-1,5) [72] 1b	1,6 [76] 3b	1,8(1,5-2,1) [79] 1b
	Stiffness-Index	1,7 1b	1,9 2c	2,3 1b
		1,9(1,3-2,9) [71] 1b	1,9 [7] 2c	2,0(1,7-2,3) [79] 1b
		1,5(1,3-1,8) [72] 1b	1,9 [75] ¹ 2c	2,6(2,0-3,5) [80] 1b
		1,4(1,1-1,7) [70] 2c	1,8 [76] 3b	2,3 [39] 3b
GE Lunar Achilles Express	Stiffness-Index	1,6 [73] 3b		2,1-2,6 [35] 3b
		1,8 [74] 3b		
GE Lunar Achilles Insight	Stiffness-Index	13	13	13
		1,7 5 ¹⁴	14	2,3 5 ¹⁴
OSI/Osteometer DTU-one	BUA	1,7 3b	1,4 2c	
		1,6-1,7 [81] ⁸ 3b	1,4 [7] 2c	
		1,7-1,8 [82] ⁷ 3b	2,2 [83] 3b	
	SOS	1,7 2c	1,9 2c	⁴
Walker Sonix UBA 575	BUA	1,7-1,8 [83] ⁸ 3b	1,9 [7] 2c	
		1,7 [84] ⁷ 3b	2,2 [83] 3b	
		1,5 1b	1,5 1b	2,0 1b
		1,4(1,2-2,4) [85] 1b	1,5(1,1-2,2) [87] 1b	2,0(1,5-2,7) [86] 1b
	SOS	1,3(1,2-1,5) [86] 1b	1,8(1,4-2,4) [89] 2b	1,9(1,5-2,4) [88] 2b
		1,9(1,3-2,9) [87] 1b	1,7(1,4-2,1) [88] 2b	1,9-2,[35] 3b
	SOS	1,5(1,4-1,6) [88] 2b	2,1 [83] 3b	
			2,9 3b	2,4 3b
			2,9 [83] 3b	2,1-2,7 [35] 0 3b

Fußnoten siehe Seite 177

Tabelle 22 (Fortsetzung)

Geräte	Variable	Klinische Frakturen	Wirbelkörperfrakturen	Hüftfrakturen
DMS UBIS 3000/ 5000	BUA	1,4 3b 1,4 [90] 3b	1,5 2c 1,5 [7] 2c	1,9 3b 1,9-2,3 [35] 3b 1,7 [91] 3b
	SOS	1,6 3b 1,6 [90] 3b	1,9 2c 1,9 [7] 2c	1,9 3b 2,1-2,6 [35] 3b
	Strength- Index	1,6 3b 1,6 [90] 3b		1,5 3b 1,5 [91] 3b
McCue Cuba Clinical	BUA	1,8 1b 1,6(1,2-2,1) [43] 1b 2,0(1,5-2,6) [42] 1b	1,9 5 $p < 0.05$ [92] ³ 3b ¹²	2,3 1b 2,3(1,4-3,7) [43] 1b 2,2(1,3-3,8) [42] 1b 1,9-2,3 [35] 3b
	VOS			1,9 3b 1,7-2,0 [35] 3b
Quidel/ Metra QUS-2	BUA	3,1 3b 1,7-4,5 [93] 3b	1,6 2c 1,6 [7] 2c 3,8 [93] 3b	
Hologic Sahara	BUA	1,9 3b 1,8-2,0 [81] ⁸ 3b 1,8 [82] ⁷ 3b	1,9 2c 1,9 [75] ¹ 2c 1,5 [95] 3b	2,3 1b 2,3(1,8-3,1) [80] 1b 1,9-2,3 [35] 3b 2,6-3,0 [96] 3b
	SOS	1,8 3b 1,9-2,1 [81] ⁸ 3b 1,6 [82] ⁷ 3b	1,9 2c 1,9 [75] ¹ 2c 2,1 [95] 3b	2,4 1b 2,4(1,8-3,1) [80] 1b 1,8-2,1 [35] 3b 2,6-3,0 [96] 3b
	QUI		1,9 2c 1,9 [75] ¹ 2c 2,1 [95] 3b	2,5 1b 2,5(1,8-3,4) [80] 1b 1,8-2,2 [35] 3b 2,7-3,1 [96] 3b
	est. BMD	1,5 1b 1,5(1,3-1,8) [94] ² 1b 1,8-2,0 [81] ⁸ 3b 1,7 [82] ⁷ 3b		unklar 1,3 (0,9-1,9) n.s. [94] ² 1b
	AD-SoS	1,5 4 1,5(1,1-1,7) [97] ¹⁰ 4	1,5 2c 1,5 [7] 2c 2,5 [64] 3b 1,5 [98] 3b 1,7 [99] 3b ⁹ 1,6 [100] 3b	unklar 1,1 n.s. [101] 1b 0,9 n.s. [99] 3b 1,0 n.s. [39] 3b ⁶
	DBM So- nic 1200/ BP			
Sunlight Omni- sense	SOS	1,6 3b	1,6 3b	1,9 3b
	Phalanx	1,5-1,7 [102] 3b	1,6 [104] 3b	1,9 [71] 3b

Fußnoten siehe Seite 177

Tabelle 22 (Fortsetzung)

Geräte	Variable	Klinische Frakturen	Wirbelkörperfrakturen	Hüftfrakturen
Sunlight Omni- sense	SOS	1,6 2c	1,3 3b	
	Radius	1,4-1,7 [103] 2c¹¹ 1,2-1,3 [102] 3b	1,3 [104] 3b	
	SOS Tibia	n.s. 3b 1,2 n.s. [102] 3b	n.s. 3b 1,1n.s. [104] 3b	
	SOS Metatarsal		1,3 3b 1,3 [104] 3b	

¹ In der populationsbasierten Studie von Hartl et al. [75] wurden drei QUS-Verfahren mit DXA verglichen, aber die alterskorrigierten Odds Ratios sind nur für Patienten mit mindestens 2 Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu Patienten ohne Wirbelkörperfrakturen vergleichend zu DXA präsentiert worden. Für Patienten mit genau einer Wirbelkörperfraktur im Vergleich mit Patienten ohne solche Frakturen waren die altersadjustierten Odds Ratios nur für das GE Lunar Achilles und das Hologic Sahara signifikant (sOR von 1,4 für SOS), nicht aber für die gemessenen DXA BMD-Werte von LWS und Hüfte oder die AD-SoS des IGEA DBM Sonic BP. Damit kann zwar der korrigierte Odds Ratio nicht für diese Studien ermittelt werden, aber deren Signifikanz steht für das GE Lunar Achilles und das Hologic Sahara außer Frage, ebenso, dass sie nicht schlechter als die von DXA sein können. Insofern wurde hier der DXA-LWS-Wert der Metaanalyse für alle Variablen des Achilles+ und des Sahara als Worst Case Odds Ratio eingesetzt.

² Die Frakturvorhersage des Sahara für klinische Frakturen (n = 121) war signifikant, die für Hüftfrakturen (n = 21) nicht. Kommentar der Autoren: „There were too few hip fractures in heel US and finger pDXA groups for meaningful analysis, because of the smaller numbers tested with these devices.“ [94]

³ Odds Ratios wurden nicht berechnet, aber die alterskorrigierten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Wirbelkörperfraktur waren signifikant und die Flächen unter den ROC-Kurven waren für BUA, VOS, DXA der LWS, DXA des Femurhalses und DXA des Trochanter nichtsignifikant unterschiedlich, wobei die absoluten Werte der Fläche der QUS-Variablen zwischen denen von DXA der LWS und DXA des Femurhalses lagen [92]. Infolgedessen wurde der Risikogradient von DXA LWS bzw. Femur von 1,9 angenommen mit einem Evidenzgrad von 5.

⁴ Keine Veröffentlichungen, die an denselben Patienten auch zentrale DXA-Untersuchungen enthielten. In einer Arbeit wurde ein sOR für SOS von 3,6 gegenüber einer altersgleichen Kontrollgruppe berichtet, aber die Vergleichsmethode war peripheres DXA [105].

⁵ In einer Arbeit wurden drei QUS-Verfahren vergleichend in Bezug auf Hüftfrakturdiskrimination untersucht, ohne dass DXA mit gemessen wurde [106]. Die drei Geräte Lunar Achilles, Hologic Sahara und Sunlight Omnisense zeigten gleich gute Hüftfrakturdiskrimination, wobei die Werte für das Omnisense am Radius tendenziell etwas niedriger lagen.

⁶ In der SEMOF-Studie wurden drei verschiedene QUS-Verfahren vergleichend untersucht, ohne dass DXA mit gemessen wurde. GE Lunar Achilles und Hologic Sahara zeigten bei Patienten mit und ohne Hüftfrakturen ähnliche Odds Ratios, während das IGEA DBM Sonic 1200 zwar noch diskriminierte, aber signifikant schlechter als die beiden vorgenannten Geräte [107]. In mehreren weiteren Studien, unter anderem [75, 108], werden allerdings signifikante Assoziationen mit Hüftfrakturen berichtet, wobei methodische Aspekte die Bewertung erschweren (keine DXA zur Kontrolle, keine Errechnung von Odds Ratios). Infolgedessen wird in der Gesamtbewertung die Hüftfrakturvorhersagekraft hier als unklar eingestuft.

⁷ Odds Ratios für Unterarm und sonstige klinische Frakturen (außer Femur und Wirbelkörper) gemittelt [82].

⁸ Keine typische Population für klinische Frakturen: hoher Anteil (104/186) an Wirbelkörperfrakturen, dazu 69 Unterarmfrakturen und 13 Hüftfrakturen [81].

⁹ In einer weiteren Studie [108] wurden für Patienten, die zu etwa 90% Wirbelkörperfrakturen hatten, identische Flächen unter der ROC-Kurve für altersadjustierte Werte von AD-SoS und DXA der LWS berichtet, Odds Ratios wurden nicht präsentiert.

¹⁰ In dieser prospektiven Studie [97] wurden 221 Patienten untersucht, die in den 3 Jahren der Untersuchung 22 periphere Frakturen erlitten, darunter lediglich 8 niedrigtraumatische Frakturen. Die Oxford-Kriterien sehen keine Zwischenstufen für prospektive Studien zwischen Evidenzgrad 1b (gute Qualität) und 4 (mindere Qualität) vor.

¹¹ Die Autoren [103] geben nur nicht alterskorrigierte Odds Ratios an sowie lediglich für SOS am Radius Werte, die neben Alter auch für BMD des Femurhalses korrigiert wurden. Deshalb wurden die letzteren Werte als un-

tere Grenze, die ersteren als obere Grenze der zu erwartenden alterskorrigierten SOS-Werte am Radius eingesetzt. Die Tibia- und Phalanxwerte dürfen etwas niedriger liegen.

¹² In einer weiteren Studie [109] zeigten QUS-Variablen Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen, ohne dass dies in Form von Odds Ratios quantifiziert wurde oder statistische Tests präsentiert wurden.

¹³ Nach Herstellerangaben über eine Studie, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der FDA vorgestellt wurde, liegt die Korrelation von Achilles+ und Achilles Express bei $r = 0,94$ ($n = 204$). Da diese Daten aber nicht veröffentlicht wurden, nicht einmal in Abstract-Form, kann diese Information noch nicht herangezogen werden.

¹⁴ Nach Herstellerangaben über eine Studie, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der FDA vorgestellt wurde, liegt die Korrelation von Achilles+ und Achilles Insight bei $r = 0,93$ ($n = 204$); diese Daten decken sich mit denen eines Abstracts (Cepollaro C, Gonnelli S, Montagnani A, Martini S, Cadirni A, Caffarelli C, Nuti R. In Vivo Performance Evaluation Of The Achilles Insight QUS Device. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (Suppl. 1): S377), in dem eine Korrelation von 0,92 und die identische ROC-Kurve für Frakturdiskriminierung für Achilles+ und Achilles Insight berichtet wurden. Hieraus kann der RMS-Fehler abgeschätzt werden. Da diese Daten immerhin in Abstract-Form veröffentlicht wurden, kann eine Übernahme der Risikogradienten des Achilles+ für Hüft- und klinische Frakturen als Expertenmeinung mit Evidenzgrad 5 akzeptiert werden. Für Wirbelkörperfrakturen ist dies nicht der Fall, da die Voraussetzung, dass für das Referenzgerät Studien vom Evidenzgrad 1 vorliegen, nicht erfüllt ist.

Für QUS-Verfahren gibt es zu Frakturrisikogradienten von Männern bisher nur wenige Studien. Diese wenigen Studien weisen aber darauf hin, dass die Situation bei QUS-Verfahren ähnlich wie bei OD-Verfahren ist. Die klarste Analyse liefert eine Studie von Khaw et al. (2004), die berichten, dass der Risikogradient für Männer und Frauen identisch ist (für das CUBA-Clinical-Gerät, d. h. ein für transversale Transmission am Calcaneus mit variablem Transducerabstand): pro SD-BUA-Abfall steigt das Frakturrisiko um den gleichen Faktor an.

Im Einzelnen sind für diese und andere Studien an Männern die nachstehenden Risikogradienten berichtet worden. Bei Querschnittsstudien sind wiederum nur Studien aufgeführt, in denen neben QUS auch DXA analysiert wurde, und hier wurden dieselben Umrechnungsformeln wie bei Frauen verwendet, um Unterschiede in der Studiengruppe partiell auszugleichen.

Transversale Transmission am Calcaneus mit festem Transducerabstand (Wasserankopplung) – Achilles/Achilles+

- Für das Achilles+ ergeben sich aus Querschnittsstudien für **Hüftfrakturen** bei Männern für den Stiffness-Index bzw. für SOS jeweils standardisierte alteradjustierte Risikogradienten von 1,6 und für BUA von 1,4 (Ekman et al. 2002). Entsprechende Daten der gleichen Arbeitsgruppe für Frauen ergaben deutlich höhere Risikogradienten von 2,0–2,3 (Ekman et al. 2001), ohne dass eine direkte vergleichende Analyse durchgeführt wurde. Da diese Gradienten standardisiert berechnet wurden, muss überprüft werden, ob der Wert der Standardabweichung für Männer und Frauen derselbe war. Die Veröffentlichungen zeigen bei Männern gegenüber Frauen identische Werte von 10,2 bzw. 10,3 dB/MHz für BUA, 36,1 gegenüber 30 m/s für SOS und 16,1 gegenüber 14,4% für den Stiffness-Index. Die Unterschiede in der Standardabweichung vergrößern die geschlechtsspezifischen Differenzen also noch. Nach dieser einzigen Studie mit Evidenzgrad 3b weisen Männer auf dem Achilles+ schwächere Risikogradienten für Hüftfrakturen auf als Frauen.
- Für das Achilles ergab sich in einer Querschnittsstudie für **Wirbelkörperfrakturen** bei Männern für SOS bzw. den Stiffness-Index ein sOR von 2,0 bzw. 1,9 (Mullemann et al. 2002). Dies liegt in der gleichen Größenordnung wie Daten bei Frauen. BUA

lag korrigiert bei 1,5 am unteren Ende der Werte, wie sie für Frauen publiziert wurden. Nach dieser einzigen Studie mit Evidenzgrad 3b weisen Männer auf dem Achilles ähnliche Risikogradienten für Wirbelkörperfrakturen auf wie Frauen.

- In der gleichen Studie ergaben sich für das Achilles für **klinische Frakturen** bei Männern für SOS ein sOR von 1,4, für den Stiffness-Index von 1,3 und für BUA von 1,2 (Mulleman et al. 2002) (Evidenzgrad 3b).
- In einer weiteren Querschnittsstudie (Gonnelli et al. 2005) wurden am Achilles+ Werte für Patienten mit verschiedenartigen Frakturen bestimmt, aber die Zusammensetzung der Frakturen lässt keine direkten Rückschlüsse für eine der drei hier analysierten Frakturgruppen zu (zu viele Wirbelkörper und Hüftfrakturen, als dass dies als klinische Frakturen gewertet werden könnte – dafür liegen die Odds Ratios für BMD- und QUS-Variable auch zu hoch. Immerhin deutet die Studie an, dass die QUS-Werte nicht deutlich niedriger liegen als bei BMD und auch bei QUS an Frauen typisch gefunden wird.

Zusammenfassend ergibt sich also, dass die Risikogradienten für klinische und Wirbelkörperfrakturen in der gleichen Größenordnung liegen wie bei Frauen (Evidenzgrad 3b), für Hüftfrakturen jedoch möglicherweise deutlich niedriger (Evidenzgrad D).

Transversale Transmission am Calcaneus mit variablem Transducerabstand (Gelankopplung direkt am Fuß) – Cuba Clinical

- In der prospektiven Studie von Khaw et al. (2004) wurde für das McCue-Cuba-Clinical-Gerät gezeigt, dass nicht nur die Risikogradienten für Hüft- und klinische Frakturen für Männer und Frauen nichtsignifikant unterschiedlich sind (sRR = 2,2 [1,3–3,8] für **Hüftfrakturen** und 2,0 [1,5–2,6] für **klinische Frakturen**, Evidenzgrad 1b), sondern dass der Geschlechtsunterschied im Frakturrisiko, der ohne Hinzuziehung von BUA bei einem Faktor von 2,4 (1,4–4,3) lag, sich auf nichtsignifikante 1,5 (0,8–2,7) reduzierte. Mit anderen Worten: Die im Durchschnitt niedrigeren BUA-Werte von Frauen erklären einen Großteil des bei Frauen gegenüber Männern erhöhten Frakturrisikos.

Diese Daten ähneln denen einer prospektiven Studie an Männern und Frauen, die von Pluijm et al. (1999) publiziert wurden, die aber auf wesentlich geringerer Fallzahl beruhen, sodass keine separate Analyse für Männer durchgeführt wurde.

Transversale Transmission an den Fingerphalangen – IGEA DBM Sonic 1200/BP

- Für das IGEA DBM Sonic 1200 ergibt sich aus Querschnittsstudien für **Hüftfrakturen** bei Männern für AD-SoS ein korrigierter sOR von 1,5 (Ekman et al. 2002) (Evidenzgrad 3b). Hier wurde von den gleichen Autoren also im Gegensatz zu ihren Studien bei Frauen eine signifikante Diskriminierungsmöglichkeit beobachtet.
- Für **Wirbelkörperfrakturen** bei Männern wird für das IGEA DBM Sonic 1200 für AD-SoS von signifikanten Unterschieden zwischen Frakturierten und nicht Frakturierten berichtet (Montagnani et al. 2001). Allerdings werden die Ergebnisse nicht in der üblichen Form als altersadjustierte standardisierte Odds Ratios zwischen Männern mit und ohne Frakturen berichtet, sondern nur für multivariate Modelle. Insofern können hier keine sOR-Werte berechnet werden.

- Für das IGEA DBM Sonic 1200 oder BP gibt es keine Studien zu **klinischen Frakturen** bei Männern (Anmerkung zu der Arbeit von Gonnelli et al. [2005] s. o. unter Achilles).

Omnisense

Für das Omnisense sind bisher keine Frakturstudien an Männern veröffentlicht worden.

Ekman A, et al. DXA of the hip and heel ultrasound but not densitometry of the fingers can discriminate female hip fracture patients from controls: a comparison between four different methods. *Osteoporos Int* 2001; 12(3): 185–91.

Ekman A, et al. Dual X-ray absorptiometry of hip, heel ultrasound, and densitometry of fingers can discriminate male patients with hip fracture from control subjects: a comparison of four different methods. *J Clin Densitom* 2002; 5(1): 79–85.

Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of Five Quantitative Ultrasound Devices and Bone Densitometry With Osteoporotic Vertebral Fractures in a Population-Based Sample: The OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 782–93.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Gonnelli S, et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int* 2005; 16(8): 963–8. Epub 2004 Dec 14.

Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S, Alhava E. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 190–5.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Khaw PK, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, Oakes S, Day N. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004; 363(9404): 197–202.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Lee SH, Dargent-Molina P, Bréart G. Risk factors for fractures of the proximal humerus: results from the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 817–25.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Chen Y-T, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2222–30.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Montagnani A, et al. Usefulness of bone quantitative ultrasound in management of osteoporosis in men. *J Clin Densitom* 2001; 4(3): 231–7.

Mulleman D, et al. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13(5): 388–93.

Pluijm SM, et al. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int* 1999; 9(6): 550–6.

Schott AM, Kassai Koupai B, Hans D, Dargent-Molina P, Ecohard R, Bauer DC, Breart G, Meunier PJ. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 196–203.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Quellenangaben zu den Tabellen 21 und 22

1. van der Klift M, et al. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1051–6.

2. [No authors listed] Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17(4): 716–24.
3. Black DM, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14(5): 821–8.
4. Black DM, et al. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14(1): 90–101.
5. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288(15): 1889–97.
6. Hanson J. Standardization of femur BMD. *J Bone Miner Res* 1997; 12(8): 1316–7.
7. Gluer CC, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 782–93.
8. de Laet CE, et al. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998; 13(10): 1587–93.
9. Looker AC, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8(5): 468–89.
10. Klotzbuecher CM, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4): 721–39.
11. O'Neill TW, et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7): 1010–8.
12. Europäische Kommission. Bericht über Osteoporose in der Europäischen Gemeinschaft – Aktion zur Prävention. Luxemburg: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften 1999; 120.
13. Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 3): S43–55.
14. Genant HK, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7): 984–96.
15. Bacon WE, et al. International comparison of hip fracture rates in 1988–89. *Osteoporos Int* 1996; 6(1): 69–75.
16. de Laet C, van Hout BA, Pols HA. Osteoporosis in the Netherlands. Rotterdam: IMTA 1996.
17. Kanis JA, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2004; 15(1): 20–6.
18. Schuit SC, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1): 195–202.
19. Kanis JA, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12(12): 989–95.
20. Duboeuf F, et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1895–902.
21. Genant HK, Guglielmi G, Jergas M. Bone densitometry and osteoporosis. Berlin: Springer 1998.
22. Blake GM, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis: Dual X-ray Absorptiometry and ultrasound in clinical practice. 2nd ed. London: Martin Dunitz 1999.
23. Kullenberg R. Reference database for dual X-ray and laser Calscan bone densitometer. *J Clin Densitom* 2003; 6(4): 367–72.
24. Hakulinen MA, et al. Dual energy x-ray laser measurement of calcaneal bone mineral density. *Phys Med Biol* 2003; 48(12): 1741–52.
25. Ward KA, Cotton J, Adams JE. A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int* 2003; 14(5): 389–95.
26. Jorgensen JT, et al. Digital X-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clin Physiol* 2000; 20(5): 330–5.
27. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res* 1997; 12(8): 1280–8.

28. Gonnelli S, Cepollaro C. The use of ultrasound in the assessment of bone status. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(4): 389–97.
29. Gregg EW, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int* 1997; 7(2): 89–99.
30. Mohr A, et al. [Quantitative ultrasound for the diagnosis of osteoporosis]. *Rofo* 2004; 176(4): 610–7.
31. Njeh CF, et al. Quantitative Ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. London: Martin Dunitz 1999.
32. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound in osteoporosis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6(3): 229–32.
33. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–10.
34. Genant HK, et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994; 9(10): 1503–14.
35. Njeh CF, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000; 11(12): 1051–62.
36. Cummings SR, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341(8837): 72–5.
37. Schott AM, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 1998; 8(3): 247–54.
38. Ekman A, et al. Dual X-ray absorptiometry of hip, heel ultrasound, and densitometry of fingers can discriminate male patients with hip fracture from control subjects: a comparison of four different methods. *J Clin Densitom* 2002; 5(1): 79–85.
39. Ekman A, et al. DXA of the hip and heel ultrasound but not densitometry of the fingers can discriminate female hip fracture patients from controls: a comparison between four different methods. *Osteoporos Int* 2001; 12(3): 185–91.
40. Mulleman D, et al. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13(5): 388–93.
41. Gonnelli S, et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int* 2005; 16(8): 963–8. Epub 2004 Dec 14.
42. Khaw KT, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004; 363(9404): 197–202.
43. Pluijm SM, et al. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int* 1999; 9(6): 550–6.
44. Montagnani A, et al. Usefulness of bone quantitative ultrasound in management of osteoporosis in men. *J Clin Densitom* 2001; 4(3): 231–7.
45. de Laet CE, et al. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. *J Bone Miner Res* 2002; 17(12): 2231–6.
46. Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077–82.
47. Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82.
48. Johnell O, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7): 1185–94.
49. Yu W, et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1995; 5(6): 433–9.
50. Grampp S, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997; 12(5): 697–711.
51. Duboeuf F, et al. A comparison of bone densitometry measurements of the central skeleton in post-menopausal women with and without vertebral fracture. *Br J Radiol* 1995; 68(811): 747–53.
52. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041): 1254–9.

53. Stone KL, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11): 1947–54.
54. Bouxsein ML, et al. Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2002; 13(5): 358–65.
55. Cummings SR, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1990; 263(5): 665–8.
56. Broe KE, et al. Predicting fractures using bone mineral density: a prospective study of long-term care residents. *Osteoporos Int* 2000; 11(9): 765–71.
57. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Br J Radiol* 2000; 73(865): 14–22.
58. Formica CA, et al. Comparative assessment of bone mineral measurements using dual X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1998; 8(5): 460–7.
59. Black DM, et al. A normative reference database study for Pronosco X-posure System. *J Clin Dens* 2001; 4(1): 5–12.
60. Grampp S, et al. Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1995; 10(10): 1566–76.
61. Majumdar S, et al. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. *Osteoporos Int* 1999; 10(3): 231–9.
62. Bergot C, et al. A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 2001; 68(2): 74–82.
63. Ross PD, et al. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int* 1993; 3(3): 120–6.
64. Guglielmi G, et al. Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. *Eur Radiol* 1999; 9(8): 1632–7.
65. Guglielmi G, et al. Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual x-ray absorptiometry compared with quantitative CT. *Radiology* 1994; 192(3): 845–50.
66. Pacifici R, et al. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(3): 705–10.
67. Jergas M, et al. Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1995; 10(7): 1101–10.
68. Lafferty FW, Rowland DY. Correlations of dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography, and single photon absorptiometry with spinal and non-spinal fractures. *Osteoporos Int* 1996; 6(5): 407–15.
69. Harma M, et al. Bone density in women with spinal and hip fractures. *Acta Orthop Scand* 1985; 56(5): 380–5.
70. Devine A, et al. Prediction of incident osteoporotic fractures in elderly women using the free estradiol index. *Osteoporos Int* 2005; 16(2): 216–21.
71. Huopio J, et al. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 190–5.
72. Thompson PW, et al. Quantitative Ultrasound (QUS) of the Heel Predicts Wrist and Osteoporosis-Related Fractures in Women Age 45–75 Years. *J Clin Densitom* 1998; 1(3): 219–26.
73. Peretz A, et al. Evaluation of quantitative ultrasound and dual X-Ray absorptiometry measurements in women with and without fractures. *J Clin Densitom* 1999; 2(2): 127–33.
74. Pinheiro MM, et al. Discriminatory ability of quantitative ultrasound measurements is similar to dual-energy X-ray absorptiometry in a Brazilian women population with osteoporotic fracture. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(6): 555–64.

75. Hartl F, et al. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(2): 321–30.
76. Cepollaro C, et al. The combined use of ultrasound and densitometry in the prediction of vertebral fracture. *Br J Radiol* 1997; 70(835): 691–6.
77. Hans D, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348(9026): 511–4.
78. Schott AM, et al. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 196–203.
79. Hans D, et al. Does follow-up duration influence the ultrasound and DXA prediction of hip fracture? The EPIDOS prospective study. *Bone* 2004; 35(2): 357–63.
80. Krieg MA, et al. [Role of bone ultrasound in predicting hip fracture risk in women 70 years or older: results of the SEMOF study and comparison with literature data]. *Rev Med Suisse Romande* 2004; 124(2): 59–62.
81. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does the combination of quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry improve fracture discrimination? *Osteoporos Int* 2001; 12(6): 471–7.
82. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. A comparison of fracture discrimination using calcaneal quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in women with a history of fracture at sites other than the spine and hip. *Calcif Tissue Int* 2002; 71(3): 207–11.
83. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination? *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 425–33.
84. Gerdhem P, et al. Ultrasound of the phalanges is not related to a previous fracture. A comparison between ultrasound of the phalanges, calcaneus, and DXA of the spine and hip in 75-year-old women. *J Clin Densitom* 2002; 5(2): 159–66.
85. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(2): 140–2.
86. Bauer DC, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157(6): 629–34.
87. Huang C, et al. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(5): 380–4.
88. Gluer CC, et al. Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative US findings. *Radiology* 1996; 199(3): 725–32.
89. Ross P, et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995; 16(3): 325–32.
90. Roux C, et al. Ultrasonic backscatter and transmission parameters at the os calcis in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16(7): 1353–62.
91. Damilakis J, et al. Discrimination of hip fractures by quantitative ultrasound of the phalanges and the calcaneus and dual X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol* 2004; 50(3): 268–72.
92. Ohishi T, et al. Ultrasound measurement using CUBA clinical system can discriminate between women with and without vertebral fractures. Contact Ultrasound Bone Analyzer. *J Clin Densitom* 2000; 3(3): 227–31.
93. Greenspan SL, et al. Clinical performance of a highly portable, scanning calcaneal ultrasonometer. *Osteoporos Int* 2001; 12(5): 391–8.
94. Miller PD, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17(12): 2222–30.
95. Kung AW, et al. Quantitative ultrasound and symptomatic vertebral fracture risk in Chinese women. *Osteoporos Int* 1999; 10(6): 456–61.

96. He YQ, et al. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2000; 11(4): 354–60.
97. Mele R, et al. Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. *Osteoporos Int* 1997; 7(6): 550–7.
98. Guglielmi G, et al. Palangeal quantitative ultrasound, phalangeal morphometric variables, and vertebral fracture discrimination. *Calcif Tissue Int* 2003; 72(4): 469–77.
99. Gnudi S, Ripamonti C. Quantitative ultrasound at the phalanges discriminates osteoporotic women with vertebral but not with hip fracture. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(3): 357–61.
100. Kanis JA, et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005; 16(9): 1065–70. Epub 2004 Dec 7
101. Krieg MA, Lamy O. [Vertebral fracture: a major risk factor for osteoporosis]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93(9): 321–8.
102. Damilakis J, et al. Ultrasound velocity through the cortex of phalanges, radius, and tibia in normal and osteoporotic postmenopausal women using a new multisite quantitative ultrasound device. *Invest Radiol* 2003; 38(4): 207–11.
103. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Bone mineral density-independent association of quantitative ultrasound measurements and fracture risk in women. *Osteoporos Int* 2004; 15(12): 942–7.
104. Knapp KM, et al. Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2001; 12(6): 456–64.
105. Saleh MM, Jorgensen HL, Lauritzen JB. Odds ratios for hip- and lower forearm fracture using peripheral bone densitometry; a case-control study of postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22(1): 58–63.
106. Hans D, et al. Hip fracture discrimination study: QUS of the radius and the calcaneum. *J Clin Densitom* 2003; 6(2): 163–72.
107. Krieg MA, et al. Comparison of three bone ultrasounds for the discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *J Bone Miner Res* 2003; 18(7): 1261–6.
108. Wuster C, et al. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group. *J Bone Miner Res* 2000; 15(8): 1603–14.
109. Herd RJ, et al. Measurements of postmenopausal bone loss with a new contact ultrasound system. *Calcif Tissue Int* 1993; 53(3): 153–7.
110. Schneider P, Reiners C, Cointy GR, Capozza RF, Ferretti JL. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteoporos Int* 2001; 12(8): 639–46.
111. Nijs J, Westhovens R, Joly J, Cheng XG, Borghs H, Dequeker J. Diagnostic sensitivity of peripheral quantitative computed tomography measurements at ultradistal and proximal radius in postmenopausal women. *Bone* 1998; 22(6): 659–64.
112. Gorai I, Nonaka K, Kishimoto H, Sakata H, Fujii Y, Fujita T. Cut-off values determined for vertebral fracture by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. *Osteoporos Int* 2001; 12(9): 741–8.
113. Cardenas JL, Revilla M, Hernandez ER, Aguado F, Villa LF, Rico H. Comparison of three bone densitometry methods in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int* 1997; 61(5): 358–61.
114. Hasegawa Y, Schneider P, Reiners C, Kushida K, Yamazaki K, Hasegawa K, Nagano A. Estimation of the architectural properties of cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 2000; 11(1): 36–42.
115. Niedhart C, Braun K, Graf Stenbock-Fermor N, Bours F, Schneider P, Zilkens KW, Niethard FU. [The value of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in the diagnosis of osteoporosis] [Article in German] *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003; 141(2): 135–42.
116. Kröger H, Lunt M, Reeve J, Dequeker J, Adams JE, Birkenhager JC, Diaz Curiel M, Felsenberg D, Hyldstrup L, Kotzki P, Laval-Jeantet A, Lips P, Louis O, Perez Cano R, Reiners C, Ribot C, Rueggsegger P, Schneider P, Braillon P, Pearson J. Bone density reduction in various measurement sites in men and

- women with osteoporotic fractures of spine and hip: the European quantitation of osteoporosis study. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(3): 191–9.
117. Grampp S, Jergas M, Lang P, Steiner E, Fuerst T, Gluer CC, Mathur A, Genant HK. Quantitative CT assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis. *Am J Roentgenol* 1996; 167(1): 133–40.
 118. Van Berkum FN, Birkenhager JC, Van Veen LC, Zeelenberg J, Birkenhager-Frenkel DH, Trouerbach WT, Stijnen T, Pols HA. Noninvasive axial and peripheral assessment of bone mineral content: a comparison between osteoporotic women and normal subjects. *J Bone Miner Res* 1989; 4(5): 679–85.

4.4.3 Basislabor

Bei einigen Prozent der untersuchten Risikopatienten finden sich laborchemische Besonderheiten, die auf eine sekundäre Osteoporose hinweisen oder Besonderheiten der Diagnostik und Therapie nach sich ziehen.

Ziel des Basislabors ist deshalb der weitgehende Ausschluss der wichtigsten sekundären Osteoporosen und differenzialdiagnostisch infrage kommenden anderen Osteopathien (Empfehlungsgrade B–D). Insbesondere dient es der Differenzialdiagnose einer Osteomalazie, die ebenfalls mit niedrigen Knochendichtemesswerten einhergeht.

Das Basislabor sollte sich deshalb an die Anamnese, die klinische Untersuchung und die Osteodensitometrie dann anschließen, wenn

- Frakturen nach Bagateltraumen der Anlass für die Basisdiagnostik waren,
- sich aus Anamnese und/oder klinischer Untersuchung Hinweise für eine sekundäre osteologische Grunderkrankung ergeben oder
- bei einem T-Wert $< -2,0$ in der DXA-Messung.

Bei allen anderen Personen, wie z. B. einer 77-jährigen Frau ohne Frakturen und ohne klinische oder anamnestische Hinweise für eine sekundäre Osteoporose mit einem minimalen T-Wert von $-1,0$, kann auf das Basislabor verzichtet werden (Empfehlungsgrad D).

Erhöhte biochemische Parameter des Knochenabbaus im Blut und/oder im Urin haben sich bei Frauen und Männern in Studien als ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen erwiesen (Empfehlungsgrad A für Frauen, B für Männer). Die mangelnde Standardisierung dieser Parameter unter klinischen Alltagsbedingungen und die fehlende Evaluation im Kontext mit anderen Risikofaktoren lässt aber generelle Empfehlungen für den Einsatz in der Routinediagnostik zurzeit noch nicht zu (Empfehlungsgrad D). Genetische Untersuchungen sind als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen noch nicht ausreichend evaluiert (Empfehlungsgrad D).

Tabelle 23 zeigt die Bestandteile des Basislabors und nennt einige der wichtigsten damit zu klärenden Differenzialdiagnosen.

Aufgabe des Basislabors ist es, wichtige sekundäre Formen einer Osteoporose oder andere Ursachen von Brüchen und/oder einer erniedrigten Knochendichte zu erkennen, die man anamnestisch und klinisch nicht ausreichend beurteilen kann.

Bis auf einzelne der empfohlenen Messparameter ist die genaue Prävalenz sekundärer Osteoporosen in einem Osteoporosekollektiv älterer Männer und postmenopausaler Frauen nicht genau bekannt und hängt sehr von der Definition einer sekundären Os-

Tabelle 23 Basislabor¹

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
Serum-Kalzium (B)	↑ primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓ z. B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Serum-Phosphat (D)	↓ sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Alkalische Phosphatase (AP) (Serum) (B)	↑ Osteomalazie
Gamma-GT	zur Differenzialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung
Serum-Kreatinin (C)	↑ renale Osteopathie (je nach Muskelmasse ab Kreatininwerten > 2–3 mg/dl zu erwarten)
BSG/C-reaktives Protein (D)	↑ Differenzialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten
Serum-Eiweißelektrophorese (C)	Hinweise für multiples Myelom
TSH (B)	< 0,3 mU/l endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen

¹ Sind Laborwerte im Basislabor verändert, sollte ggf. ein Spezialist in die weitere Diagnostik und Therapie einbezogen werden. Die nachfolgenden Empfehlungen zur Therapie gelten dann in vielen Fällen nicht mehr oder müssen modifiziert werden.

teoporose ab. Tannenbaum et al. (2002) berichten, dass 32 % postmenopausaler Frauen mit einer Osteoporose, die sich in einer Spezialambulanz vorstellten und bei denen vor der Untersuchung keine Hinweise für eine sekundäre Osteoporose hatten, Auffälligkeiten im Sinne einer sekundären Osteoporose aufwiesen. Der größte Teil dieser Auffälligkeiten beruhte aber auf einer um zwei Standardabweichungen zu hohen oder zu niedrigen Kalziumausscheidung, gemessen am Mittelwert der Ausscheidung von Frauen gleichen Alters, sodass es sich hier nicht um umschriebene sekundäre Osteoporosen gehandelt hat. In einer Nachanalyse der Daten der Probandinnen der FIT-Studie vor Randomisierung und Ausschlüssen aus der Studien fanden Jamal et al. (2005) in 1 % TSH-Werte < 0,1 mU/l, in 7,8 % Erhöhungen des PTH, in 2,5 % Hyperkalzämien, in 1 % erhöhte Kreatininwerte, in 9,8 % erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase, allerdings ohne dass sich ein Zusammenhang mit der Knochendichte oder der Frakturrate zeigte mit der Ausnahme niedriger TSH-Werte. Es ist aber fraglich, ob diese Inzidenzen freiwilliger Studienteilnehmer denen der Normalbevölkerung entsprechen. Auch fehlen einige interessante Laborparameter in dieser Studie, wie z. B. die Eiweißelektrophorese. In einer Bevölkerungsstudie fanden Melton et al. (2002) keinen größeren Zusammenhang zwischen den Konditionen einer sekundären Osteoporose und Unterarmfrakturen.

Insgesamt gibt es also, mit Ausnahme erniedrigter TSH-Werte, bisher wenige Anhaltspunkte dafür, dass laborchemisch gefundene sekundäre Ursachen einer Osteoporose einen großen attributablen Anteil an der Erniedrigung der Knochendichtemesswerte haben, die die Ursache für die biochemische Analyse war. Dennoch ergeben sich bei diesen laborchemischen Auffälligkeiten so viele diagnostische und therapeutische Be-

sonderheiten und Ausnahmen, dass schon aus diesem Grund eine Abklärung der häufigsten zu erwartenden Formen einer sekundären Osteopathie sinnvoll erscheint.

Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 534–40.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Khosla S. Secondary osteoporosis and the risk of distal forearm fractures in men and women. *Bone* 2002; 31(1): 119–25.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4431–7.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Erläuterung zu den einzelnen Parametern

BSG/CRP, Blutbild und Eiweißelektrophorese dienen der Erfassung entzündlicher, maligner und hämatologischer Prozesse (z. B. Plasmozytom, Osteomyelitis).

Eine retrospektive Querschnittsstudie aus Dänemark hat gezeigt, dass einer von 20 Patienten mit der Neudiagnose einer Osteoporose eine monoklonale Gammopathie hat. Das relative Risiko für ein multiples Myelom war bei einer Osteoporose 75-fach erhöht (10–160). Die Aussage der Studie wird dadurch eingeschränkt, dass es sich um Patienten handelt, die gezielt in einer Osteoporose-Klinik vorgestellt wurden (Abrahamsen et al. 2005). Die Messung der alkalischen Phosphatase (AP) (ohne gleichzeitige Erhöhung der γ -GT,) von Serum-Kalzium und von Serum-Phosphat dienen der Differenzialdiagnose einer Osteomalazie.

Ein erhöhtes Serum-Kalzium kann endokrine Ursachen (primärer Hyperparathyreoidismus) haben oder auf ein malignes Geschehen (Tumorhyperkalzämie) hinweisen. Veränderungen von Kreatinin und Phosphat weisen auf renale Osteopathien hin.

Eine subklinische Hyperthyreose (erniedrigtes TSH) ist als Risikofaktor osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen in der Study of Osteoporotic Fractures beschrieben (Bauer et al. 2001) und war in einer Nachanalyse der FIT-Studie mit einer höheren vertebralen Frakturnrate verknüpft (Jamal et al. 2005). Die Prävalenz ist mit etwa 10% in der älteren Bevölkerung häufig (Seck et al. 1997).

Es gibt derzeit keine Aussagen darüber, ob und wie effektiv sich durch die Erfassung dieser Parameter Frakturen vermeiden lassen. Auch ist die Prävalenz von sekundären Erkrankungen bei einer Osteoporose nur ungenügend bekannt.

Bei einer Auffälligkeit dieser Laborparameter sollte eine problemorientierte weitere Abklärung und Therapie nach Grundkrankheit und ggf. eine Überweisung zum Fachspezialisten erfolgen.

Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Madsen JS, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ* 2005; [Epub ahead of print].

► Evidenzgrad 2b Oxford

Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561–8.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 534–40.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Seck T, Scheidt-Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei 50- bis 80-jährigen Männern und Frauen in einer südwestdeutschen Gemeinde: Eine epidemiologische Querschnittsstudie. *Med Klin* 1997; 92: 642–6.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Andere Parameter

Kalziumbestimmung im Urin

Eine Bestimmung des Kalziums im 24-Stunden-Sammelurin kann Hinweise auf ein Kalziumdefizit geben oder eine Hyperkalziurie erkennen. Letztere kann z. B. durch eine idiopathische Hyperkalziurie bedingt und dann eine Teilursache einer Osteoporose sein. Die Bestimmung von Kalzium im Sammelurin ist aber aufwendig. Auch ist die Reproduzierbarkeit der Befunde im Rahmen einer generellen Osteoporoseuntersuchung in Bezug auf pathologische Befunde unzureichend validiert.

Serologie in Bezug auf Zöliakie

Eine Zöliakie kann klinisch häufig gastrointestinal „stumm“ verlaufen, aber Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel haben. Es gibt zwei Studien, die ein deutlich erhöhtes Risiko einer biopsisch gesicherten Zöliakie bei einer Osteoporose aufzeigen (Nuti et al. 2001; Stenson et al. 2005). In der größeren der beiden Studien war das Risiko 17-fach erhöht. Zwei andere Studien konnten dies nicht bestätigen (Gonzalez et al. 2002; O’Leary et al. 2002). Insgesamt sind die Befunde noch zu unsicher für eine allgemeine Empfehlung eines Zöliakie-Screenings bei allen Osteoporosepatienten.

Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez Acotto C, Vega E, Bagur A, Mazure R, Maurino E, Bai JC, Mautalen C. Is it Necessary to Screen for Celiac Disease in Postmenopausal Osteoporotic Women? *Calcif Tissue Int* 2002; 71(2): 141–4.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001; 250: 361–6.

► Evidenzgrad 4 Oxford

O’Leary C, Feighery C, Feighery A, Quane K, Shanahan F, Molloy M, Cronin CC. The prevalence of coeliac disease among female subjects having bone densitometry. *Ir J Med Sci* 2002; 171(3): 145–7.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165(4): 393–9.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Andere laborchemische Risikofaktoren

Eine Einbeziehung laborchemischer Risikofaktoren außerhalb des Basislabors und die bei Verdacht auf umschriebene sekundäre Ursachen veranlassten Laborbestimmungen können derzeit außerhalb von Studien nicht empfohlen werden (Empfehlungsgrad D).

Es gibt mehrere Studien, in denen laborchemische Messparameter außerhalb der in Kapitel 4.3.2 beschriebenen das Frakturrisiko vorhersagen können. Bei vielen dieser Studien ist die Frage der Reproduzierbarkeit der Daten noch unklar. Es gibt auch noch keine Analysen, welchen unabhängigen prädiktiven Wert diese Messparameter nach Adjustierung für bekannte Frakturrisiken haben. Außerhalb von Studien kann eine Bestimmung dieser Parameter daher gegenwärtig nicht empfohlen werden. Einzelne laborchemische Risikofaktoren sind im Folgenden aufgeführt.

Die Konzentration der freien Östrogene war in einer epidemiologischen Studie pro Standardabweichung bei postmenopausalen Frauen mit einem relativen Risiko von 1,32 für Wirbelkörperfrakturen und von 1,5 von Schenkelhalsfrakturen verbunden (Melton et al. 2003).

In einer italienischen longitudinalen Bevölkerungsstudie war der „Receptor Activator of Nuclear Factor KappaB Ligand“ (RANKL) – eine der Schlüsselsubstanzen in der Osteoklastenbildung und -aktivität, ein Prädiktor für nichttraumatische Frakturen. RANKL-Werte im obersten Tertil hatten ein 10-fach niedrigeres Frakturrisiko als Personen mit RANKL-Werten in den ersten beiden Tertilen (Schett et al. 2004).

Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 312–8.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Schett G, Kiechl S, Redlich K, Oberhollenzer F, Weger S, Egger G, Mayr A, Jocher J, Xu Q, Pietschmann P, Teitelbaum S, Smolen J, Willeit J. Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 2004; 291(9): 1108–13.

► Evidenzgrad 2b Oxford

4.4.4 Röntgendiagnostik der Wirbelsäule

Ziele der Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule sind der Nachweis von osteoporotischen Sinterungsfrakturen und die Differenzialdiagnose von Rückenschmerzen.

Empfohlen wird eine Röntgendiagnostik der Lenden- und Brustwirbelsäule in zwei Ebenen bei

- akuten, neu aufgetretenen, starken und/oder unverändert über Tage anhaltenden umschriebenen Rückenschmerzen (Empfehlungsgrad D),
- chronischen Rückenschmerzen, die bisher nicht abgeklärt worden sind (Empfehlungsgrad D).

Bei mehr als einem klinischen Risiko für Wirbelkörperbrüche (hohes Lebensalter, Größenverluste seit dem 25. Lebensjahr um mehrere Zentimeter oder um mehr als 2 cm bei Verlaufsuntersuchungen, ein Rippen-Becken-Abstand von weniger als 2 cm, eine niedrige Knochendichte und periphere Vorfrakturen) ist eine Röntgendiagnostik ebenfalls überlegenswert (Empfehlungsgrade B–D).

Eine Wirbelkörperfraktur kann angenommen werden bei Höhenabnahmen der Vorder-, Mittel- oder Hinterkante eines Wirbels um mehr als 20% oder um mehr als 4 mm gegenüber der normalen Höhe, sofern diese Deformitäten sich nicht auf andere erkennbare Ursachen zurückführen lassen.

Der klinische Verdacht auf Wirbelkörperfrakturen ist die Hauptdomäne der Röntgen-diagnose einer Osteoporose im Rahmen der Basisdiagnostik. Für die Effektivität eines generellen Screenings auf Wirbelkörperfrakturen ab einem bestimmten Lebensalter bei Personen mit einem hohen Frakturrisiko gibt es in Bezug auf den Nutzen bisher keine Daten.

Die Röntgenaufnahme erlaubt in den meisten Fällen zumeist die Abgrenzung gegenüber möglichen Differenzialdiagnosen entzündlicher, degenerativer oder maligner Natur.

Kriterien für Malignität im konventionellen Röntgenbild sind

- Weichteilmassen,
- ossäre Destruktionen,
- Beteiligung der Hinterkante,
- konvexe Hinterkante (statt konkav).

Bei radiologisch und/oder anamnestisch/klinisch unklaren Befunden sollte mittels MRT über die charakteristische Signalverteilung T1 und T2 gewichtet die Differenzialdiagnose zwischen malignen und benignen Frakturen weiter erhärtet werden. Das CT ist weniger sensitiv, erlaubt aber eine bessere Darstellung der ossären Destruktionen.

Wie ist eine Wirbelkörperfraktur definiert?

Es gibt derzeit keine einheitliche Definition einer Wirbelkörperfraktur.

Die am meisten verwendete Methode zur Erfassung inzidenter Frakturen, die auch von der FDA für klinische Studien akzeptiert wird, sind Veränderungen der Höhe von Vorder-, Mittel- oder Hinterkante um mehr als 20% im Verlauf, wenn der absolute Höhenverlust mehr als 4 mm beträgt.

Zur Erfassung prävalenter Wirbelkörperfrakturen sind mehrere quantitative und semiquantitative Methoden entwickelt worden, deren Wertigkeit nicht abschließend evaluiert werden kann (Ferrar et al. 2005). Vor allem die Abgrenzung gegenüber projektionsbedingten Artefakten und Höhenminderungen durch Erkrankungen anderer Genese (degenerativ, M. Scheuermann) ist nicht immer eindeutig.

Bei der Methode nach McCloskey et al. (1993) werden Wirbelkörperfrakturen über eine Abweichung der Höhenmaße um mehr als 3 SD nach unten vom jeweiligen Normalmaß des Wirbels definiert.

Bei der semiquantitativen Einteilung nach Genant et al. (1993) erfolgt die Definition von Wirbelkörperfrakturen gemäß Tabelle 24.

- Ein Keilwirbel ist definiert als eine Höhenminderung der Vorderkante.
- Bei einer Deck- oder Grundplattenfraktur ist die Wirbelkörpermitte höhengemindert.
- Bei einem Plattwirbel sind alle Höhen vermindert.

Fink et al. (2005) haben beschrieben, dass mehr als 20% der klinisch inzidenten Wirbelkörperfrakturen mit den gängigen Definitionen von Wirbelkörperfrakturen nicht erfasst werden, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht.

Tabelle 24 Definition von Wirbelkörperfrakturen nach Genant (1993)

WK-Fraktur	Höhenminderung gegenüber den übrigen Wirbeln	
Grad 0	< 20 %	keine Fraktur
Grad 1	20–25 %	milde Fraktur
Grad 2	25–40 %	mäßige Fraktur
Grad 3	> 40 %	schwere Fraktur

Eine Frakturerofassung mittels densitometrischer Methoden kann zum derzeitigen Zeitpunkt eine Röntgendiagnostik noch nicht vollständig ersetzen (Duboeuf et al. 2005).

Als Konsensusentscheidung (s. auch Kap. 4.4.1) empfiehlt die Arbeitsgruppe eine Röntgendiagnostik der Lenden- und Brustwirbelsäule in zwei Ebenen bei

- akuten, neu aufgetretenen, starken und/oder unverändert über Tage anhaltenden umschriebenen Rückenschmerzen,
- chronischen Rückenschmerzen, die bisher nicht abgeklärt worden sind.

Bei mehr als einem klinischen Risiko für Wirbelkörperbrüche (hohes Lebensalter, Größenverluste seit dem 25. Lebensjahr um mehrere Zentimeter oder um mehr als 2 cm bei Verlaufsuntersuchungen, ein Rippen-Becken-Abstand von weniger als 2 cm, eine niedrige Knochendichte und periphere Vorfrakturen) ist eine Röntgendiagnostik ebenfalls überlegenswert.

Duboeuf F, Bauer DC, Chapurlat RD, Dintin JM, Delmas P. Assessment of vertebral fracture using densitometric morphometry. J Clin Densitom 2005; 8(3): 362–8.

► Review

Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: An update. Osteoporos Int 2005; [Epub ahead of print]

► Review

Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, Black DM, Ensrud KE; for the Fracture Intervention Trial Research Group. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? J Bone Miner Res 2005; 20(7): 1216–22. Epub 2005 Mar 21.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8: 1137–48.

► Evidenzgrad 3b Oxford

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 1993; 3(3): 138–47.

4.5 Über die Basisdiagnostik hinausgehende diagnostische Verfahren

Andere bildgebende Verfahren

CT-, MRT und szintigraphische Untersuchungen haben keinen Stellenwert in der Basisdiagnostik der Osteoporose (Empfehlungsgrad D).
Diese Methoden spielen eine Rolle bei der differenzialdiagnostischen Abklärung und bei bestimmten Fragestellungen der Therapie.

Für die Primärdiagnostik spielen bildgebende Verfahren außer den oben genannten keine Rolle.

CT- und diffusionsgewichtete MRT-Untersuchungen (Jarvik u. Deyo 2002; Park et al. 2004) können helfen, bei unklaren Befunden benigne osteoporotische Sinterungsfrakturen von malignen Frakturen zu differenzieren.

Die Knochenszintigraphie erlaubt Aussagen zum Alter von Frakturen, gibt Hinweise für weitere Frakturen und andere Ursachen chronischer Schmerzsyndrome (Hain u. Fogelman 2002). Der Stellenwert in der Primärdiagnostik der Osteoporose ist aber begrenzt.

Hain SF, Fogelman I. Nuclear medicine studies in metabolic bone disease. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6(4): 323–9.

► Nichtsystematischer Review

Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 586–97.

► Review

Park SW, Lee JH, Ehara S, Park YB, Sung SO, Choi JA, Joo YE. Single shot fast spin echo diffusion-weighted MR imaging of the spine; Is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? *Clin Imaging* 2004; 28(2): 102–8.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Knochenbiopsie

Die Knochenbiopsie erlaubt über die Klinik und Laboruntersuchungen hinaus die Diagnose seltener sekundärer Formen einer Osteoporose (z. B. Mastozytose, asekretorisches multiples Myelom) und eine genaue Beurteilung von Mineralisationsstörungen bei unentkalkten Biopsien.

In der Primärdiagnostik der Osteoporose hat sie keinen festen Stellenwert. Bei unplausiblen Befunden oder Verläufen sind Knochenbiopsien überlegenswert (Empfehlungsgrad D).

Zum Stellenwert der Knochenbiopsie innerhalb der Differenzialdiagnostik der Osteoporose gibt es keine systematische retro- oder prospektive Untersuchung.

Prinzipiell erlaubt die Knochenbiopsie, in der Regel aus dem Beckenkamm gewonnen, die Beurteilung des Knochenmarks, und sofern die Knochenbiopsie unentkalkt bleibt sowie in Abhängigkeit von der Größe der Biopsie, auch eine Aussage hinsichtlich

struktureller Parameter des trabekulären und kortikalen Knochens wie z. B. die Messung der Kortikalis- und Trabekeldicke und des trabekulären Vernetzungsgrades. Derartige strukturelle histomorphometrische Parameter aus einer klinischen Beckenkammbiopsie beschreiben wichtige geometrische Aspekte, die der bei Osteoporose verminderten Knochenfestigkeit zugrunde liegen. Eine unentkalkte Knochenbiopsie erlaubt auch die Quantifizierung dynamischer Knochenumbauparameter (z. B. mineralisierende Knochenoberfläche, Mineralappositionsrate, Aktivierungsfrequenz des Umbaus) (Frost 1964; Kimmel et al. 1990; Recker u. Barger-Lux 2003).

Außerhalb von Studien werden diese strukturellen Parameter aber derzeit nicht in Algorithmen zur Bestimmung des Gesamtfrakturrisikos einbezogen, sodass ihr praktischer Nutzen derzeit unklar ist.

Zur differenzialdiagnostischen Eingrenzung sekundärer Osteoporosen und metabolischer Osteopathien ist die Knochenbiopsie ein klinisch gängiges Verfahren, welches z. B. die histologische Stadieneinteilung einer renalen Osteodystrophie oder z. B. eine Abgrenzung eines M. Paget von einer fibrösen Dysplasie erlaubt (Recker u. Barger-Lux 2003). In einer retrospektiven Analyse von 175 in der Routinediagnostik gewonnenen konsekutiven Knochenbiopsien bei Patienten mit klinischer primärer Osteoporose wurde beobachtet, dass in 2,5% der Fälle eine sekundäre Osteoporose z. B. durch eine Mastozytose oder durch ein bisher unbekanntes Lymphom vorlag, für die es keinen klinischen Hinweis gab (Mehl et al. 2002).

Neben der Messung der sogenannten Knochenstoffwechselmarker im Serum bzw. im Urin erlaubt auch die unentkalkte Knochengewebsbiopsie aus dem Beckenkamm eine Aussage hinsichtlich des Vorliegens eines beschleunigten (high turnover) oder eines verlangsamten (low turnover) Knochenstoffwechsels. Eine High-turnover-Situation des Knochenstoffwechsels ist histologisch typischerweise gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl von Osteoklasten und Osteoblasten auf der trabekulären Knochenoberfläche und gut erkennbare Osteoidsäume. Bei der Low-turnover-Situation sind fast keine Osteoklasten- oder Osteoblastensäume oder Osteoidsäume an den trabekulären Knochenoberflächen erkennbar (Frost 1964; Recker u. Barger-Lux 2003). Es gibt allerdings keine klinische Studie mit einer antikatabolen oder einer osteoanabolen Substanz, die die prognostische Aussage einer bei Therapiebeginn vorliegenden histologisch definierten Knochenstoffwechselsituation hinsichtlich der unter Therapie aufgetretenen Knochenmasseänderung oder Frakturdeklaration untersucht hätte.

Zusammenfassung

Prinzipiell können aus einer unentkalkten Knochenbiopsie (gängigerweise aus dem Beckenkamm) nach deren histologischer Aufarbeitung Informationen hinsichtlich strukturell-geometrischer Parameter des Knochengewebes, der Knochenstoffwechselsituation und möglicher Erkrankungen mit Knochenmarksbeteiligung gewonnen werden. Die Knochenbiopsie kann somit Informationen liefern, die von differenzialdiagnostischer Bedeutung sind, ohne dass es systematische prospektive Studien gäbe, die eine zuverlässige Einschätzung der Prävalenz unerkannter sekundärer Osteoporosen unter den idiopathischen Osteoporosen zuließen. Auch der Stellenwert der Knochenbiopsie zur differenzialtherapeutischen Festlegung eines eher antikatabolen oder osteoanabolen Therapieprinzips ist nicht in Studien belegt.

Die Arbeitsgruppe kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Knochenbiopsie ein auf dem Evidenzlevel D angesiedeltes diagnostisches Verfahren ist, welches bei klinisch

unplausiblen oder unerwarteten Verläufen einer Osteoporose eine Grundlage für die weitere Behandlung liefern kann.

Frost HM. Dynamics of bone remodeling. In: Frost HM (ed). Bone Biodynamics. Boston, MA USA: Little Brown 1964; 315–34.

► Review

Kimmel DB, Recker RR, Gallagher JC, Vaswani AS, Aloia JF. A comparison of iliac bone histomorphometric data in post-menopausal osteoporotic and normal subjects. Bone and Mineral 1990; 11: 217–35.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Mehl B, Delling G, Schlindwein I, Heilmann P, Voia C, Ziegler R, Nawroth P, Kasperk C. Korrelieren biochemische Knochenstoffwechselfparameter mit einer histologisch gesicherten High- oder Low Turnover Osteoporose? Med Klin 2002; 97: 588–94.

► Evidenzgrad 3b Oxford

Recker RR, Barger-Lux MJ. Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. In: Favus MJ (ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. American Society for Bone and Mineral Research. Cadmus Professional Communications 2003; 213–9.

► Review

5 Therapie

5.1 Behandlung von Frakturen und Frakturfolgen

5.1.1 Hüftgelenksnahe Frakturen

Hüftgelenksnahe Frakturen stellen für ältere Menschen eine maximale Bedrohung ihrer Selbstständigkeit im Alltag dar. Daher ist ein optimales Management zu fordern. Dieses sollte zumindest folgende Kriterien erfüllen:

- sofortige Einweisung in ein Krankenhaus
- leitliniengerechte Behandlung
- perioperative engmaschige Kontrolle wegen der häufigen Komplikationen
- interdisziplinäre Frühmobilisierung und Frührehabilitation
- Sturzabklärung
- Diagnostik und Therapie einer Osteoporose
- Rehabilitation bei Vorliegen der Voraussetzungen in adäquaten Einrichtungen

Auf Einzelheiten kann im Rahmen dieser Leitlinie nicht eingegangen werden. Es wird daher auf die folgenden Übersichten zu einzelnen Aspekten der Therapie und der Nachsorge verwiesen.

Avenell A, Handoll H. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD001880.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Binder EF, Brown M, Sinacore DR, Steger-May K, Yarasheski KE, Schechtman KB. Effects of extended outpatient rehabilitation after hip fracture: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292(7): 837–46.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Cederholm T, Hedstrom M. Nutritional treatment of bone fracture. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8(4): 377–81.

► Nichtsystematischer Review

Chilov MN, Cameron ID, March LM. Evidence-based guidelines for fixing broken hips: an update. Med J Aust 2003; 179(9): 489–93.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD000305.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Handoll HH, Sherrington C, Parker MJ. Mobilisation strategies after hip fracture surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD001704.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Parker MJ, Handoll HH, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD000521.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Price J, Sear J, Venn R. Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD003004.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

5.1.2 Behandlung von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen

Die Behandlung akuter und chronischer frakturbedingter Schmerzen und die Vermeidung funktioneller Einschränkungen nach osteoporotischen Frakturen stellen eine wichtige Aufgabe der Osteoporosetherapie dar.

Nach Frakturen sollte schnellstmöglich eine Mobilisierung erfolgen. Zur Schmerzminimierung stehen neben der medikamentösen Schmerztherapie nach dem WHO-Schema physiotherapeutische Maßnahmen, gegebenenfalls eine Stabilisierung durch eine wirbelsäulenaufrichtende Orthese (Empfehlungsgrad B), und die Möglichkeiten einer ambulanten oder stationären Rehabilitation zur Verfügung (Empfehlungsgrad A im Rahmen einer proximalen Femurfraktur, Empfehlungsgrad D im Rahmen sonstiger akuter osteoporotischer Frakturen oder chronischer Schmerzsyndrome).

Therapieresistente Schmerzen durch Wirbelkörperfrakturen nach in der Regel mehr als 3-monatigem, konservativem, multimodalem Therapieversuch und nach überprüfbarer interdisziplinärer Begutachtung stellen eine mögliche Indikation zur Vertebro- bzw. Kyphoplastie dar (Empfehlungsgrad D).

Diese Empfehlung ist aus der Abwägung heraus entstanden, dass einerseits durch diese Verfahren eine deutliche akute schmerzlindernde Wirkung beschrieben ist, dass aber andererseits randomisierte Studien und Langzeiterfahrungen bezüglich der Risiken und des Nutzens dieser Verfahren noch nicht vorliegen. Außerhalb von kontrollierten Untersuchungen sollten diese Verfahren deshalb erst zum Einsatz kommen, wenn die unter einer konservativen multimodalen Schmerztherapie nach einer Zeitspanne von etwa 3 Monaten üblicherweise zu erwartende deutliche Besserung der Beschwerden ausbleibt oder sich innerhalb dieses Zeitraums eine vertretbare Schmerzlinderung konservativ nicht erreichen lässt.

Die vorliegenden Kypho- oder Vertebroplastie-Studien erlauben noch keine Aussage zur Auswirkung einer Aufrichtung von gesinterten Wirbelkörpern auf die Funktion und Lebensqualität.

Zu Calcitonin gibt es einen systematischen Review aus 5 RCTs, der eine schmerzlindernde Wirkung von Calcitonin bei akuten Wirbelkörperfrakturen in der Schmerztherapie und Rehabilitation belegt (Knopp et al. 2005). Allerdings gibt es keine Studien, die die Wirkung von Calcitonin im Vergleich zu anderen Schmerztherapeutika ausreichend untersucht haben.

Darüber hinaus sind kaum Ergebnisse aus RCTs spezifisch zur Schmerztherapie bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen verfügbar. Eine suffiziente Schmerztherapie ist entscheidende Voraussetzung für eine möglichst frühzeitige Mobilisierung und damit für den Erhalt der Funktionsfähigkeit, insbesondere in der akuten Phase nach osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen. Es gelten daher im Wesentlichen Empfehlungen wie zur Bekämpfung des Tumorschmerzes (WHO-Schema).

Physiotherapeutische Maßnahmen zur Vermeidung von Muskelspannungen, Fehlhaltungen und zum Muskelaufbau, orthetische Maßnahmen zur Stabilisierung der Haltung und zur Schmerzreduktion sind hilfreich (Pfeifer et al. 2004; Sinaki 2003; Swanenburg et al. 2003). Außerhalb des akuten Frakturereignisses sind Orthesen vor-

zuziehen, die ein Training der Rückenmuskulatur fördern. Diese Behandlungen sollten je nach individueller Situation ambulant oder im Rahmen einer stationären Rehabilitation erfolgen. Ein günstiger Effekt körperlicher Trainingsprogramme zur Verhinderung neuer Frakturen ist nicht erwiesen, wohl aber werden körperliche Funktionsfähigkeit, Befindlichkeit und Lebensqualität durch mehrmonatige Maßnahmen günstig beeinflusst (Gold et al. 2004; Malmros et al. 1998).

Der Mangel an Untersuchungen zu akuten und chronischen Schmerzen im Rahmen von Wirbelkörperfrakturen steht im deutlichen Gegensatz zu der Vielzahl von Studien, die es zur Therapie des „Low Back Pain“ gibt. Patienten mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen sind in diesen Studien meistens ausgeschlossen worden.

Es besteht hier ein großer Forschungsbedarf.

Eine detaillierte Darstellung einzelner Elemente der Schmerztherapie, die auch bei anderen muskuloskeletalen Erkrankungen angewandt werden und für die Osteoporose nicht spezifisch sind, würde den Rahmen der Leitlinie sprengen. Hier wird unter anderem auf interdisziplinäre andere Leitlinien zur Schmerztherapie verwiesen.

Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Duncan PW, Martinez S, Lyles KW. Group treatment improves trunk strength and psychological status in older women with vertebral fractures: results of a randomized, clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(9): 1471–8.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16(10): 1281–90. Epub 2004 Dec 22.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Malmros B, Mortensen L, Jensen MB, Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998; 8(3): 215–21.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83(3): 177–86.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2003; 14(9): 773–9.

► Review, nichtsystematisch

Swanenburg J, Mulder T, De Bruin ED, Uebelhart D. [Physiotherapy interventions in osteoporosis] *Z Rheumatol* 2003; 62(6): 522–6.

► Review, nichtsystematisch

Kypho-/Vertebroplastie

Einleitung

Kyphoplastie und Vertebroplastie sind minimal invasive Verfahren zur Behandlung schmerzhafter Wirbelkörperfrakturen. Bei der in den 1980er Jahren in Frankreich entwickelten Vertebroplastie wird über eine Kanüle meist in Lokalanästhesie direkt in den schmerzhaft eingebrochenen Wirbelkörper ein niedrig visköser Kunststoff (Polymethylmethacrylat = PMMA) eingespritzt, der sich dann in dem eingebrochenen Wirbelkörper verteilt (Jensen et al. 1997; Levine et al. 2000; McGraw et al. 2003).

Bei der in den 1990er Jahren in den USA entwickelten Kyphoplastie wird zunächst meistens in Intubationsnarkose bei dem ebenfalls auf dem Bauch liegenden Patienten ein mit Röntgenkontrastmittel aufblasbarer Ballon in den schmerzhaft eingebrochenen Wirbelkörper vorgeschoben. Das Aufblasen dieses Ballons erlaubt je nach noch vorhandener Mobilität der Wirbelkörperfraktur ein gewisses Maß an Wiederaufrichtung des keil- oder fischwirbelartig eingebrochenen Wirbelkörpers, ähnlich wie man es von den verschiedenen Angioplastieverfahren her kennt. Nach dieser Schaffung eines definierten Cavums in dem eingebrochenen Wirbelkörper wird der Ballon abgelassen und entfernt; der geschaffene Hohlraum bleibt bestehen, da der Patient in Hyperlordose auf dem Bauch liegt und somit kein Druck auf der Wirbelsäule und insbesondere nicht auf dem eingebrochenen Wirbelkörper lastet. In den geschaffenen Hohlraum wird dann ein hoch visköser Kunststoff (PMMA) oder ein Kalziumphosphatzement eingebracht, der den Wirbelkörper intern stabilisiert (Lieberman u. Reinhardt 2003; Phillips et al. 2002).

Empfehlungen der DVO-Arbeitsgruppe

Die Leitlinienarbeitsgruppe hat sich sehr intensiv mit der Thematik befasst und diese ausführlich diskutiert.

Es wird konstatiert, dass es auf der einen Seite inzwischen eine flächendeckende Ausweitung der beiden Methoden in der Therapie von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen gibt, andererseits aber nur wenig Evidenzen vorliegen, die über Fallserien oder Kohortenstudien mit kurzen Verlaufszeiten hinausgehen. Zum Zeitpunkt der Literaturdeadline gab es ca. 300 Literaturstellen zur Vertebro- und ca. 190 Literaturstellen zu Kyphoplastie, aber nur 3 kontrollierte Studien (einmal Vertebro ohne signifikanten Unterschied Endpunkt Schmerz nach 8 Wochen; zweimal Kypho; einmal nicht randomisiert 40/60 Pat.; einmal 16–17 Pat.; signifikante Schmerzreduktion; scheinbar Reduktion Frakturen).

So lange eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken mangels fehlender Daten noch nicht vorgenommen werden kann, sieht die Arbeitsgruppe den Einsatz dieser Verfahren außerhalb von klinischen Studien erst dann gerechtfertigt, wenn der Spontanverlauf der Schmerzen im Anschluss an eine akute Wirbelkörpersinterung zeitlich deutlich von dem erwarteten Schmerzurückgang unter einer optimalen analgetischen Therapie abweicht. Dies ist in der Regel erst 3 Monate nach einer frischen Fraktur gegeben. Die Arbeitsgruppe betont die Vorteile einer interdisziplinären Beurteilung des Patienten vor Durchführung des Verfahrens. Auch im Rahmen dieser Anwendungen wird die dringende Notwendigkeit gesehen, alle Anwendungen nur im Rahmen von Langzeitbeobachten im Sinne von Verlaufsstudien durchzuführen, um eine bessere Beurteilung des Langzeitnutzens und der Langzeitrисiken dieser Methoden zu ermöglichen.

Die Arbeitsgruppe hat aufgrund der vorliegenden Daten und Diskussionen folgende Empfehlung ausgesprochen:

Vertebro- und Kyphoplastie sind Therapieoptionen zur Behandlung von lokalen, frakturbedingten, über 3 Monate andauernden Schmerzen, die nach multidisziplinärer Abwägung im Einzelfall in erster Linie im Rahmen klinischer Studien mit Langzeitbeobachtung infrage kommen können. Die Therapie soll in erfahrenen Zentren (Mindestmengen) durchgeführt werden. Klinisch relevante unerwünschte Wirkungen sind bei beiden Verfahren selten zu erwarten, Langzeitwirkungen beider Therapieformen sind nicht bekannt.

Eine evidenzbasierte Empfehlung zur Indikation der Verfahren kann derzeit nicht gegeben werden.

Studien zur Evaluation des Wertes der Kyphoplastie

Es gibt vier vergleichende Studien, die insgesamt 187 Patienten einschließen, von denen 96 eine Kyphoplastie erhielten (Fourney 2003; Kasperk 2005; Komp 2004; Weisskopf 2003). Fourney und Weisskopfs Arbeiten sind retrospektive Vergleiche zu einer Vertebroplastie- bzw. einer medikamentös behandelten Kontrolle, während es sich bei den Arbeiten von Komp und Kasperk um prospektive kontrollierte, nichtrandomisierte Studien im Vergleich zu medikamentös behandelten Patientengruppen handelt. Weisskopf, Komp und Kasperk untersuchten Osteoporosepatienten, während Fourney Patienten mit Malignomen und entsprechender Knochenbeteiligung untersuchte. Weisskopf untersuchte nur den postoperativen Zustand der Patienten, während Komp und Kasperk eine 6-monatige Nachkontrolle durchführten. Alle angegebenen Studien berichten konsistent über einen reduzierten Schmerz und bessere Mobilität nach der Kyphoplastie und auch über eine anhaltende Verbesserung der reduzierten Wirbelkörperhöhe. Fourney berichtet, dass sowohl Vertebroplastie als auch Kyphoplastie die Schmerzen über ein Jahr reduzierten.

In den vier vergleichenden Studien wurden Zementaustritte als einzige klinisch asymptotische Komplikation der Kyphoplastie in 3 der vier Studien in 0–13,5% der behandelten Patienten beschrieben. In den beiden 6-Monats-Studien wurden in 12,5% bzw. 26% der kyphoplastierten Patienten neue Wirbelkörperfrakturen gesehen, wohingegen 30% bzw. 58% der Kontrollpatienten neue Wirbelkörperfrakturen erlitten. Der Unterschied war nur in der Komp-Arbeit signifikant unterschiedlich.

Retrospektive Fallserien

In insgesamt 13 publizierten Fallserien wurden zwischen 2000 und 2004 651 Patienten mit 1 070 Wirbelkörperfrakturen über maximal 2 Jahre nachuntersucht. Über 90% dieser Arbeiten untersuchten Patienten mit primärer oder sekundärer Osteoporose. 8 Arbeiten untersuchten nur Patienten mit osteoporotischen Sinterungsfrakturen und 5 Studien mit einem gemischten Klientel von Patienten mit Osteoporose oder Tumorstolosen, wobei 2 Arbeiten nur Patienten mit Knochenmetastasen bzw. Myelomen untersuchten (Dudeney et al. 2002; Lieberman et al. 2003). Das mittlere Alter der Frakturen in diesen Fallserien schwankte zwischen 2,5 und 4,5 Monaten.

7 der Fallserien untersuchten die Wirkung der Kyphoplastie auf den Schmerz und berichten konsistent über eine signifikante Schmerzreduktion bis zu 2 Jahre nach Kyphoplastie (Coumans et al. 2003; Garfin 2003; Hillmeier et al. 2003; Ledlie u. Renfro 2003; Lieberman u. Reinhardt 2003; Phillips et al. 2003; Wilhelm et al. 2003).

7 der Fallserien berichten über eine signifikante Besserung der Wirbelkörperhöhen (Darius et al. 2003; Dudeney et al. 2002; Garfin 2003; Hillmeier et al. 2003; Ledlie u. Renfro 2003; Lieberman et al. 2001; Theodorou et al. 2002) und der Kyphosewinkel (Darius et al. 2003; Phillips et al. 2002; Theodorou et al. 2002) nach Kyphoplastie.

3 Fallserien berichten über funktionelle Verbesserungen der Beweglichkeit (Coumans et al. 2003; Garfin 2003; Ledlie u. Renfro 2003) nach Kyphoplastie.

In 5 der Fallserien wurden signifikante Verbesserungen der Lebensqualität infolge einer Kyphoplastie berichtet (Coumans et al. 2003; Dudeney et al. 2002; Garfin 2003; Lieberman et al. 2001; Phillips et al. 2003).

3 Fallserien berichten über eine große Patientenzufriedenheit nach Kyphoplastie (Garfin 2003; Phillips et al. 2003; Theodorou et al. 2002).

10 Fallserienberichte beinhalten die Angabe von Zementlecks, wobei insgesamt ein Austreten des Zementes in 8% der Fälle beobachtet wurde (Coumans et al. 2003; Darius et al. 2003; Dudeney et al. 2002; Garfin 2003; Hillmeier et al. 2003; Ledlie u. Renfro 2003; Lieberman et al. 2001; Phillips et al. 2002; Wilhelm et al. 2003).

Neue Frakturen nach Kyphoplastie traten bei Garfin (2003) bei 23 der 100 Patienten 2 Jahre nach Kyphoplastie, bei Phillips et al. (2003) bei 5 von 29 Patienten nach 12 Monaten auf, Lieberman und Reinhardt (2003) beobachteten 12 neue Frakturen bei 52 Patienten nach 4 Monaten.

6 Fallserien (Coumans et al. 2003; Dudeney et al. 2002; Garfin 2003; Ledlie u. Renfro 2003; Theodorou et al. 2002; Wilhelm et al. 2003) berichten über 123 Zwischenfälle (Adverse Events) bei 409 Patienten, wobei es sich um klinisch asymptomatische Zementaustritte, Zement-Lungenembolien, Myelonkompression durch Zementaustritt mit Sensibilitätsstörungen und Spinalwurzelverletzungen, ebenfalls mit Sensibilitätsstörungen, handelt.

Studien zur Evaluation des Wertes der Vertebroplastie

Es gibt 2 vergleichende Studien zur Vertebroplastie, wobei die eine gegen eine konventionell medikamentös behandelte Gruppe vergleicht (Diamond et al. 2003) und bei der anderen Studie gegen Ballonkyphoplastie (Fourney et al. 2003) verglichen wird.

Die Studie von Diamond et al. vergleicht gegen eine konventionell behandelte Kontrollgruppe und ist eine prospektive Kohortenstudie mit einem 6-monatigen Nachkontrollzeitraum. Diese Studie zeigt signifikante Verbesserungen im Schmerzniveau, bei der Mobilität und bei der Menge der erforderlichen Analgetika direkt nach der Vertebroplastie, jedoch nach 6 Wochen und 6 Monaten bestand kein signifikanter Unterschied mehr hinsichtlich dieser Parameter zwischen Vertebroplastie- und Kontrollgruppe. An Nebenwirkungen in dieser Studie traten auf: Wirbelkörperfrakturen bei 2 Patienten an den transversalen Wirbelkörperfortsätzen, ein großes Hämatom im Psoasmuskel bei einem Patienten und 3 Patienten erlitten innerhalb von 6 Wochen nach der Vertebroplastie neue Wirbelkörperfrakturen.

In 58 publizierten Fallserien wurden 3 151 Patienten mit einer Vertebroplastie behandelt. 82% dieser Fallserien untersuchten Patienten mit schmerzhaften osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen, 18% der Fallserien untersuchten Patienten mit Knochenmetastasen oder einem multiplen Myelom.

48 dieser Fallserien untersuchten die Veränderung des Schmerzes nach einer Vertebroplastie und zeigten Schmerzreduktionen von 0,6–8,7 cm auf einer 10-cm-VAS-Schmerzskala.

13 Fallserien berichten, ohne validierte Fragebögen benutzt zu haben, über eine verbesserte Mobilität der Patienten, wobei nur in 4 dieser Fallserien über signifikante Unterschiede in der Mobilität vor und nach Vertebroplastie berichtet wurde.

4 Fallserien benutzten validierte Lebensqualitätsfragebögen (Nottingham Health Profile, SF-36, Tokuhashi Score), von denen 3 eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach Vertebroplastie beschreiben.

5 Studien untersuchten die Patientenzufriedenheit und beschreiben, dass 85–100% der Patienten mit dem Vertebroplastieergebnis zufrieden waren (Evans et al. 2003;

Martinez-Quinones u. Hernandez-Sanchez 2003; McGraw et al. 2002; Perez-Higueras et al. 2002; Zoarski et al. 2002).

4 Studien berichten über signifikante Verbesserungen der vertebralen Höhe oder des Kyphosewinkels nach Vertebroplastie (Hiwatashi et al. 2003; Jang et al. 2003; McKiernan et al. 2003a; Teng et al. 2003).

In 38 von 58 Studien sind Zementaustritte beschrieben worden: 29% von 860 Patienten wiesen Zementaustritte auf, wovon 17% eine klinische Symptomatik verursachten.

Von 11 Studien berichten 2 Studien über keine neuen Wirbelkörperfrakturen nach Vertebroplastie, während 9 Studien über neue Wirbelbrüche bei 3–37% der behandelten Patienten berichten.

An Nebenwirkungen berichten 17 Studien über Todesfälle, 11 Studien über Zement-Lungenembolien, 6 über spinale Zement-Myelonkompressionen, und 17 über nach der Vertebroplastie neu aufgetretene radikuläre Schmerzen.

Vergleich Kyphoplastie und Vertebroplastie

Die Arbeit von Fourney et al. 2003 ist die einzige, die Vertebroplastie und Kyphoplastie an einem Kollektiv von Krebspatienten direkt miteinander vergleicht. Allerdings wurden die höhergradig gesinterten Wirbelkörper mit Kyphoplastie und die weniger deutlich eingebrochenen Wirbelkörper mit Vertebroplastie behandelt. Dadurch sind die Verfahren hinsichtlich ihrer Ergebnisse nicht vergleichbar. Die Autoren interpretieren das Fehlen von Zementaustritten bei den mit der Kyphoplastie versorgten Hochrisikopatienten als ein Indiz für die größere Sicherheit des Verfahrens der Kyphoplastie.

Insgesamt erscheinen die Ergebnisse, die mit der Vertebroplastie und mit der Kyphoplastie erzielt werden können, hinsichtlich Schmerzreduktion ähnlich zu sein, wobei nur in wenigen Vertebroplastie-Studien validierte Schmerzscores verwendet wurden. Zudem hat die einzige Vergleichsstudie Vertebroplastie gegen konventionelle Kontrolle keine signifikante Schmerzreduktion nach 6 Wochen und 6 Monaten mehr gezeigt, wohingegen die beiden vorliegenden Vergleichsstudien Kyphoplastie gegen Kontrolle eine bis zu 12 Monate andauernde Schmerzerleichterung nach Kyphoplastie belegten. Nur in den vorliegenden Kyphoplastie-Studien ist eine konsistente Wirbelkörperwiederaufrichtung und eine Abnahme des Kyphosewinkels gezeigt worden.

Schließlich belegen die Nebenwirkungsberichte eine geringere Zahl von Zementaustritt-assoziierten Komplikationen nach der Kyphoplastie (8%), während 39% der Patienten nach Vertebroplastie Zementaustritte aufweisen und 12% der Patienten nach Vertebroplastie klinisch asymptomatische Zement-Lungenembolien aufweisen.

Gravierende Komplikationen durch Zement-Lungenembolien oder hochgradige Zementaustritte mit nachfolgender neurologischer Symptomatik sind nur bei Patienten nach Vertebroplastie publiziert.

Die Zahl neuer Frakturen erscheint zumindest nach einer Kyphoplastie nicht erhöht, sondern tendenziell eher reduziert zu sein, wobei auch nach einer Vertebroplastie keine erhöhte Zahl neuer Frakturen beschrieben wird. Insgesamt ist stets zu bedenken, dass natürlich alle Patienten mit Wirbelkörperfrakturen per se Hochrisikopatienten sind, die ein hohes Risiko für weitere Wirbelbrüche haben.

Zusammenfassung

Kyphoplastie und Vertebroplastie erscheinen nützlich für die Behandlung schmerzhafter Wirbelkörperfrakturen. Die Kyphoplastie scheint das sicherere Verfahren zu sein.

Hauptsächliche Indikationsgebiete in den vorliegenden Studien sind schmerzhafte osteoporotische Wirbelkörperfrakturen und schmerzhafte oder die Stabilität gefährdende Wirbelkörpermyelome.

Die Anwendungsmöglichkeiten bei Knochenmetastasen und bei traumatischen Wirbelkörperbrüchen sind derzeit nicht beurteilbar.

Insgesamt erscheint bei jeder Anwendungsmöglichkeit derzeit unklar, wann die Kyphoplastie am günstigsten in das Behandlungskonzept einer die Wirbelkörperfraktur auslösenden Grunderkrankung eingeführt werden sollte.

Für die Kyphoplastie ist in 2 kontrollierten, prospektiven Studien bei Patienten mit primärer Osteoporose und alten WK-Frakturen ein anhaltender schmerzreduzierender Effekt über 6 bzw. 12 Monate gezeigt worden (Grafe et al. 2005; Kasperk et al. 2005; Komp et al. 2004).

Für die Vertebroplastie liegt nur eine kontrollierte prospektive Studie bei frischen Frakturen vor, die nach 6 Wochen keinen signifikanten schmerzreduzierenden Effekt der Vertebroplastie gegenüber einer Kontrolle mehr zeigte (Diamond et al. 2003).

Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, et al. Percutaneous polymethylmethacrylate of osteoporotic compression fractures. *Eur Spine J* 1997; 18: 1987–904.

Levine SA, Perin LA, Hayes D, Hayes WS. An evidence based evaluation of percutaneous vertebroplasty. *Managed Care* 2000; 200: 56–63.

Lieberman I, Reinhardt MK. Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collaps. *Clin Ortho Related Res* 2003; 415S: S176–86.

McGraw K, Cardella J, Dean Barr J, et al. The US society of interventional radiology quality improvement guidelines for percutaneous vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: S311–5.

Phillips FM, Wetzel FT, Lieberman I, et al. An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leakage after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine* 2002; 27: 2173–9.

Ballonkyphoplastie – Vergleichende Studien

Fourney DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg (Spine 1)* 2003; 98: 21–30.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Grafe I, Da Fonseca K, Hillmeier J, Meeder P, Libicher M, Nöldge G, Bardenheuer H, Pyerin W, Basler L, Weiss C, Taylor R, Nawroth P, Kasperk C. Reduction of pain and fracture incidence after kyphoplasty 1-year outcome of a prospective controlled trial of patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 2005–12. Epub 2005 Aug 3.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Kasperk C, Hillmeier J, Nöldge G, et al. Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis. *J Bone Min Res* 2005; 20: 604–12.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Komp M, Ruetten S, Godolias G. Minimally invasive therapy for functionally unstable osteoporotic vertebral fracture by means of kyphoplasty: prospective comparative study of 19 surgically and 17 conservatively treated patients. *J Miner Stoffwechs* 2004; 11(Suppl 1): 13–5.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Weisskopf M, Herlein S, Birnbaum K et al. Kyphoplasty – a new minimal invasive treatment for repositioning and stabilising vertebral bodies. *Zeit für Orthop und ihre Grenz* 2003; 141: 406–11.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Ballonkyphoplastie – Fallserien

Coumans JV, Reinhardt MK, Lieberman I. Kyphoplasty for vertebral compression fracture: 1-year clinical outcomes from a prospective study. *J Neurosurg* 2003; 99 (1 Suppl): 44–50.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Darius T, Vanderschot P, Broos P. Balloon kyphoplasty: A new treatment option for painful osteoporotic vertebral body compression fracture. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2003; 59: 1141–52.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, et al. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J of Clinical Oncology* 2002; 20: 2382–7.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Garfin SR. A Multi-center Post-Marketing Registry To Assess Outcomes of Treatment of Vertebral Body Compression Fractures with an Inflatable Bone Tamp. Final Report 2003 (Kyphon Registry Report – unpublished).

► Evidenzgrad 3 SIGN

Hillmeier J, Meeder PJ, Noldge G, et al. Minimal invasive reduction and internal stabilisation of osteoporotic vertebral body fracture. *Oper Orthop Traumatol* 2003; 4: 343–62.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Kasperk C, et al. Kyphoplastie – Konzept zur Behandlung schmerzhafter Wirbelkörperbrüche. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: 1748–53.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Ledlie JT, Renfro M. Balloon kyphoplasty: one-year outcomes in vertebral body height restoration, chronic pain and activity levels. *J Neurosurg (Spine 1)* 2003; 98 (1Suppl): 36–42.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, et al. Initial outcome and efficacy of „kyphoplasty“ in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2001; 26: 1631–8.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Lieberman IH, Reinhardt MK. Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 415S: S176–86.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Phillips FM, Wetzel FT, Liebermann ICH, et al. An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine* 2002; 27: 2173–8.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Phillips FM, Ho E, Campbell-Hupp M, et al. Early radiographic and clinical results of balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2003; 28: 2260–5.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD, et al. percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral compression fractures. *Clin Imaging* 2002; 26: 1–5.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Wilhelm K, Stoffel M, Ringel F, et al. Preliminary experience with balloon kyphoplasty for the treatment of painful osteoporotic fractures. *Rofo. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der neuen bildgebenden Verfahren* 2003; 175: 1690–6.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Vertebroplastie – Vergleichende Studien

Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Am J Med* 2003; 114: 257–65.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Fourney DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg (Spine 1)* 2003; 98: 21–30.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Vertebroplastie – Fallserien

Al-Assir I, Perez-Higueras A, Florensa J, et al. Percutaneous vertebroplasty: A special syringe for cement injection. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 159–61.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Alvarez L, Perez-Higueras A, Quinones D, et al. Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: post-procedural outcome and quality of life. *Eur Spine J* 2003; 12: 356–60.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Amar AP, Larsen DW, Esnaashari N, et al. Percutaneous transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty for the treatment of spinal compression fractures. *Neurosurgery* 2001; 49(5): 1105–15.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Aoki J, et al. Initial experiences of percutaneous vertebroplasty. *Kitakanto Med J* 2002; 52: 443–8.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000; 25: 2968–9.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Brown DB, Gilula LA, Sehgal M, et al. Treatment of chronic symptomatic vertebral compression fractures with percutaneous vertebroplasty. *AJR* 2004; 182: 319–23.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Chen JF, Lee ST, Lui TN, et al. Percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Acta Neurological Taiwanica* 2003; 12: 69–74.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Chung S, Lee SH, Kim DY, et al. Treatment of lower lumbar radiculopathy caused by osteoporotic compression fracture: the role of vertebroplasty. *J Spinal Disord Tech* 2002; 15: 461–8.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Cortet B, Cotton A, Boutry N, et al. Percutaneous vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma. *Revue du Rhumatisme* 1997; 64: 177–83.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Cortet B, Cotton A, Boutry N, et al. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: an open prospective study. *J Rheumatology* 1999; 26: 2222–8.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Cotton A, Deramond H, Cortet B, et al. Preoperative percutaneous injection of methyl methacrylate and N-butyl cyanoacrylate in vertebral hemangiomas. *Am Soc Neuroradiology* 1996a; 17: 137–42.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Cotton A, Dewarte F, Cortet B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percutaneous of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996b; 200: 525–30.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Cyteval C, Baron-Sarrabere MP, Roux JO, et al. Acute osteoporotic vertebral collapse : open study on percutaneous injection of acrylic surgical cement in 20 patients. *Am J Roentgenology* 1999; 173: 1685–90.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Debussche-Depriester C, Deramond H, Fardellone P, et al. Percutaneous vertebroplasty with acrylic cement in the treatment of osteoporotic vertebral crush failure syndrome. *Neuroradiology* 1999; 33(Suppl): 149–52.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Deramond H, Depriester C, Galibert P, et al. Percutaneous vertebroplasty with polymethylacrylate. *Inter'l Procedures in Musculoskeletal Radiology I* 1998; 36: 533–46.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Diamond T, Clark W. Percutaneous vertebroplasty: a novel treatment for acute vertebral fractures. *MJA* 2001; 174: 398–400.

► Evidenzgrad 3 SIGN

- Dufresne A, Brunet E, Sola-Martinez MT, et al. Percutaneous vertebroplasty of the cervico dorsal junction by anterior route. Technique and results concerning 9 cases. *J Radiology* 1998; 23: 123–8.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Evans AJ, Jensen ME, Kip KE, et al. Vertebral compression fractures: pain reduction and improvement in functional mobility after percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty – retrospective report of 245 cases. *Radiology* 2003; 226: 366–72.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Feydy A, Cognard C, Miaux Y, et al. Acrylic vertebroplasty in symptomatic cervical vertebral hemangiomas: report of 2 cases. *Neuroradiology* 1996; 38: 389–91.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Figueiredo N, Filho JCA, da Rocha Serra A, et al. Percutaneous vertebroplasty: option of treatment for osteoporotic vertebral fractures. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2003; 61: 625–30.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Gangi A, Kastler BA, Dietermann JL. Percutaneous vertebroplasty guided by a combination of CT and fluoroscopy. *Am J Neuroradiology* 1994; 15: 83–6.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Gangi A, Deitemann JL, Guth S, et al. Computed tomography (CT) and fluoroscopy-guided vertebroplasty: results and complications in 187 patients. *Seminars in Interventional Radiology* 1999; 16: 137–42.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Gaughen JR, Jensen ME, Schweickert PA, et al. Lack of preoperative spinous process tenderness does not affect clinical success of percutaneous vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiology* 2002a; 13: 1135–8.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Gaughen JR, Jensen ME, Schweickert PA, et al. Relevance of antecedent venography in percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteoporotic compression fractures. *Am J Neuroradiol* 2002b; 23: 594–600.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Grados F, Depriester C, Cayrolle G, et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Rheumatology* 2000; 39: 1410–4.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Gross KA. Vertebroplasty: A new therapeutic option. *Orthop Nursing* 2002; 21: 23–29
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Heini PF, Walchli B, Berlemann U. Percutaneous transpedicular vertebroplasty with PMMA: operative technique and early results. *Eur Spine J* 2000; 9: 445–50.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Hierholzer J, Depriester C, Fuchs H, et al. Percutaneous vertebroplasty. *ROFO-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2002; 174: 328–34.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Hiwatashi A, MOritani T, Numaguchi Y, et al. Increase in vertebral body height after vertebroplasty. *Am J Neuroradiology* 2003; 24: 185–9.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Hodler J, Peck D, Gilula LA. Midterm outcome after vertebroplasty: predictive value of technical and patient-related factors. *Radiology* 2003; 227: 662–8.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Jang JS, Lee SH, Jung SK. Pulmonary embolism of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty: A report of three cases. *Spine* 2002; 27: E416–8.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Jang JS, Kim DY, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty in the treatment of intravertebral pseudarthrosis associated with noninfected avascular necrosis of the vertebral body. *Spine* 2003; 28: 1588–92.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *Am J Radiol* 1997; 18: 1897–904.
► Evidenzgrad 3 SIGN

- Kallmes DF, Schwieckert PA, Marx WF, et al. Vertebroplasty in the mid-and upper thoracic spine. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1117–20.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Kaufmann TJ, Jensen ME, Schwickert, et al. Age of fracture and clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1860–3.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Kim AK, Jensen ME, Dion JE, et al. Unilateral transpedicular percutaneous vertebroplasty: Initial experience. *Radiology* 2002; 222: 737–41.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Lane JI, Maus TP, Wald JT, et al. Intravertebral clefts opacified during vertebroplasty : pathogenesis, technical implications and prognostic significance. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1642–6.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Lin CN, Wu YC, Wang NP. Transpedicular PMMA vertebroplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture. *Formosan J Surgery* 2002; 35: 74–9.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Lin EP, Ekholm SE, Hiwatashi A, et al. Vertebroplasty: Cement leakage into the disc increases the risk of new fractures of adjacent vertebral body. *AJN* 2004; 25: 175–80.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Martin JB, Jean B, Sugiu K, et al. Vertebroplasty: clinical experience and follow-up results. *Bone* 1999; 25: 11S–5S.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Martinez-Quinones JV, Hernandez-Sanchez G. Percutaneous vertebroplasty: technique and early results in 25 procedures. *Neurocirurgia* 2003; 14: 323–32.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- McGraw JK, Lippert JA, Minkus KD, et al. Prospective evaluation of pain relief in 100 patients undergoing percutaneous vertebroplasty: results and follow-up: *J Vasc Interv Radiology* 2002; 13: 883–6.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- McKiernan F, Faciszewski T, Jensen R. Reporting height restoration in vertebral compression fractures. *Spine* 2003a; 28: 2517–21.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- McKiernan F, Jensen R, Faciszewski T. The dynamic mobility of vertebral compression fractures. *J Bone Mineral Res* 2003b; 18: 24–9.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Moreland DB, Landi MK, Grand W. Vertebroplasty: techniques to avoid complications. *Spine J* 2001; 1: 66–71.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Mousavi P, Roth S, Finkelstein J, et al. Volumetric quantification of cement leakage following percutaneous vertebroplasty in metastatic and osteoporotic vertebrae. *J Neurosurg* 2003; 99: 56–9.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Nakano M, Hirano N, Matsura K, et al. Percutaneous transpedicular vertebroplasty with kalzium phosphate cement in the treatment of osteoporotic vertebral compression and burst fractures. *J Neurosurg (Spine)* 2002; 97: 287–93.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Peh WCG, Gilula LA, Peck DD. Percutaneous vertebroplasty: for severe osteoporotic vertebral compression fractures. *Radiology* 2002; 223(1): 121–6.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Peh WCG, Gelbart MS, Gilula LA, Peck DD. Percutaneous vertebroplasty: treatment of painful vertebral compression fractures with intraosseous vacuum phenomena. *Am J Roentgenology* 2003; 180: 1411–7.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Perez-Higueras A, Alvarez L, Rossi RE, Quinones D, Al-Assir I. Percutaneous vertebroplasty: Long term clinical and radiological outcome source. *Neuroradiology* 2002; 44: 950–4.
- Evidenzgrad 3 SIGN

- Ryu KS, Park CK, Kim MC, et al. Dose-dependent epidural leakage of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg (Spine 1)* 2002; 96 (1 Suppl 1): 56–61.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Sun G, Cong Y, Xie Z, et al. Percutaneous vertebroplasty using instruments and drugs made in China for vertebral metastases. *Chinese Med J* 2003; 116: 1207–12.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Teng MM, Wei CJ, Wei LC, et al. Kyphosis correction and height restoration effects of percutaneous vertebroplasty. *Am J Neuroradiology* 2003; 24: 1893–900.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Tsou IY, Goh PYT, Peh WCG, et al. Percutaneous vertebroplasty in the management of osteoporotic vertebral compression fractures: initial experience. *Ann Acad Med, Singapore* 2002; 31: 15–20.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Uppin AA, Hirsch JA, Centenera LV, et al. Occurrence of new vertebral body fractures after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis. *Radiology* 2003; 226: 119–24.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Vasconcelos C, Gailloud P, Beauchamp NJ, et al. Is percutaneous vertebroplasty without pre-treatment venography safe? Evaluation of 205 consecutive patients. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 913–7.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Voormolen MH, Lohle PNM, Fransen H, et al. Percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: first short term results. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1549–53.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Weill A, Chiras J, Simon JM, et al. Spinal metastases: indication for and results of percutaneous injection of acrylic cement. *Radiology* 1996; 199: 241–7.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Wenger M, Markwalder TM. Surgically controlled transpedicular methylmethacrylate vertebroplasty with fluoroscopic guidance. *Acta Neurochirurgica* 1999; 141: 625–31.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Winking M, Stahl JP, Oertel M, et al. Polymethylmethacrylate-vertebroplasty. A new and effective method of pain treatment in vertebral collapse. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2525–30.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Yeom JS, Kim WJ, Choy W, et al. Leakage of cement in percutaneous transpedicular vertebroplasty for painful osteoporotic compression fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 83–9.
► Evidenzgrad 3 SIGN
- Zoarski GH, Snow P, Olan WJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fractures; quantitative prospective evaluation of long-term outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 139–48.
► Evidenzgrad 3 SIGN

Rehabilitation

Eine stationäre oder ambulante Rehabilitation im Anschluss an akute Wirbelkörperfrakturen oder andere Frakturen und bei chronischen Schmerzsyndromen nutzt einen interdisziplinären Ansatz, um die Lebensqualität und die funktionelle Einschränkung zu verbessern. Bestandteil der Rehabilitationstherapie sind Physiotherapie, Bewegungstraining, psychologische Betreuung und die Fortführung einer suffizienten Schmerztherapie (Pfeifer et al. 2004). Bisher gibt es allerdings noch keine Studien, die bei Wirbelkörperfrakturen den Erfolg mehrwöchiger rehabilitativer Maßnahmen mit denen einer Akuttherapie ohne nachfolgende Rehabilitation oder längerfristige ambulante Rehabilitationsmaßnahmen verglichen hätten.

Im Gegensatz dazu ist der Nutzen ambulanter und stationärer rehabilitativer Maßnahmen im Anschluss an eine proximale Schenkelhalsfraktur gut belegt (Binder et al. 2004).

Binder EF, Brown M, Sinacore DR, Steger-May K, Yarasheski KE, Schechtman KB. Effects of extended outpatient rehabilitation after hip fracture: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292(7): 837–46.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. J Bone Miner Res 2004; 19(8): 1208–14.

► Nichtsystematischer Review

5.2 Umsetzung der Basismaßnahmen, psychosoziale Betreuung

Bei allen Risikopersonen wird unabhängig von einer spezifischen medikamentösen Therapie eine Umsetzung der Basismaßnahmen empfohlen (Empfehlungsgrade A–D). Die Barrieren, die eine Umsetzung der Basismaßnahmen erschweren, sollten eruiert und wenn möglich beseitigt werden.

Durch eine psychosoziale Betreuung von Patienten nach Stürzen und Frakturen sollte der Angst vor weiteren Ereignissen und dem Circulus vitiosus einer weiteren Mobilitätseinschränkung entgegengewirkt werden. Die Vernetzung mit fachlich ausgewiesenen Selbsthilfegruppen ist zu empfehlen (Empfehlungsgrad D).

Hierzu zählt die Beratung zu knochengesunder Lebensweise (s. Kap. 3) ebenso wie die Optimierung von Begleitmedikationen bei relevanter Komorbidität oder Multimorbidität (und die psychosoziale Betreuung von Patienten nach Stürzen und Frakturen, um ihrer Angst vor weiteren Ereignissen und dem Circulus vitiosus einer weiteren Mobilitätseinschränkung entgegenzuwirken. Gegebenenfalls werden Veränderungen in der häuslichen Umgebung der Patienten notwendig. In jedem Fall sollten Bezugspersonen und soziale Dienste in die Betreuung einbezogen werden. Die Vernetzung mit fachlich ausgewiesenen Selbsthilfegruppen ist zu empfehlen.

Die weiter oben angeführten Allgemeinempfehlungen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe bilden gleichermaßen die Basis für die Implementierung therapeutischer Maßnahmen bei einem besonders hohen Frakturrisiko. Modifikationen ergeben sich im Individualfall für die Auswahl von Kraftübungen. Auch hier gibt es wenige Daten dazu, welche Schwelle in Abhängigkeit vom Schweregrad der Osteoporose eine Frakturgefährdung bei Kraftübungen darstellen kann und unterhalb welchen Stressniveaus ein gefahrloses Krafttraining möglich ist.

Literatur und Bewertung siehe Kapitel 3, Allgemeine Empfehlungen.

Kalzium und Vitamin D

Kalzium und Vitamin D sind in vielen der Studien zur spezifischen pharmakologischen Therapie sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe supplementiert worden. Erst die RCTs der letzten Jahre haben eine d. h. individuelle Supplementierung bei Vorliegen eines Defizits durchgeführt. Alle Resultate der spezifischen medikamentösen Therapie mit Osteoporosemedikamenten gelten daher für die Situation einer ausreichenden Versorgung mit Kalzium und Vitamin D₃. Es gibt keine Untersuchungen darüber, ob die fraktursenkende Wirkung dieser Präparate bei einer nicht optimalen Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung anders wäre. Bis zum Vorliegen solcher

Daten ist eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D täglich daher parallel zu einer spezifischen medikamentösen Therapie durchzuführen. Ergibt sich der Verdacht auf eine Mangelsituation (vor allem bei älteren Personen), sollte eine medikamentöse Supplementierung stattfinden. In einem systematischen Review von Gaugris et al. (2005) fand sich eine Prävalenz einer Vitamin-D-Konzentration von < 12 ng/ml bei Patienten mit einer Osteoporose zwischen 12,5 % und 76 %, sodass in vielen Fällen von einer Mangelsituation auszugehen ist und eine Supplementierung je nach Mangelsituation zwischen 400 und 1200 IE täglich großzügig stattfinden sollte.

Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. QJM 2005; 98(9): 667–76. Epub 2005 Jul 8.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

5.3 Weitere Abklärung und Therapie sekundärer Ursachen

Ergeben sich klinische und/oder laborchemische Hinweise auf sekundäre Ursachen einer hohen Frakturgefährdung, sollten diese gegebenenfalls in Absprache mit dem Fachspezialisten weiter abgeklärt und therapiert werden (Empfehlungsgrad C in Bezug auf die Vermeidung einer TSH-Erniedrigung, Empfehlungsgrad B in Bezug auf die Therapie eines primären Hyperparathyreoidismus, Empfehlungsgrad D in Bezug auf die meisten anderen sekundären Ursachen).

Bei Hinweisen für eine sekundäre Mitbeteiligung (s. o., Klinik und Labor) sollte eine weitere Diagnostik und Therapie, gegebenenfalls in Absprache mit dem Fachspezialisten, erfolgen. Auch wenn diese Faktoren nur zu einem Teil attributabel für die Osteoporose sind, können sie doch als Zusatzkomponente zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit beitragen. Hierzu zählt z. B. die Abklärung und Therapie einer subklinischen Schilddrüsenüberfunktion oder die Therapie eines ansonsten asymptomatischen primären Hyperparathyreoidismus. Studien, welche Bedeutung der Abklärung und Therapie solcher sekundären Komponenten einer Osteoporose für zukünftige Frakturen zukommt, gibt es nicht.

Einzelheiten und Literatur siehe Kapitel 4.2 Diagnostik.

5.4 Spezifische medikamentöse Therapie (Primär- und Sekundärprophylaxe von Frakturen)

Einleitung

Bei der spezifischen Pharmakotherapie mit Medikamenten, die die Knochenstabilität günstig beeinflussen, wird unterschieden zwischen **antiresorptiven Medikamenten**, die den Knochenumbau hemmen (Alendronat täglich/wöchentlich, Ibandronat, Östrogene, Risedronat täglich/wöchentlich, Raloxifen) und **anabolen** oder teilanabolen

Medikamenten, die den Knochenanbau teilweise oder als überwiegende Wirkung fördern (Strontiumranelat, Teriparatid). Alle genannten Medikamente zeigen in Einzelstudien bei der postmenopausalen Osteoporose eine vergleichbare fraktursenkende Wirkung an der Wirbelsäule. Als Faustregel lassen sich einzelne Wirbelkörperfrakturen in ihrer Inzidenz etwa halbieren. Eine Verminderung peripherer Frakturen ist für alle genannten Substanzen mit Ausnahme von Raloxifen ebenfalls belegt (Cranney et al. 2002a, b; 2003; Lindsay et al. 2004; Meunier et al. 2004; Neer et al. 2001; Papapoulos et al. 2005). Vergleichende Studien zur Frakturhemmung gibt es nicht. Es sind auch keine Untergruppen nach Alter, Knochenumbau oder anderen Kriterien bekannt, für die eines dieser Medikamente präferenziell fraktursenkend wirken würde, sodass die Auswahl der verschiedenen Therapiearten individuell unter Berücksichtigung der Durchführbarkeit, der Nebenwirkungen, möglichen Zusatznutzens, der Kostenaspekte sowie möglicher Langzeit- und Nebenwirkungen in Übereinstimmung mit den Präferenzen des Patienten erfolgen sollte.

Als Präparate zur Behandlung der Therapie der Osteoporose des Mannes sind derzeit Alendronat und Teriparatid (nur Schweiz) zugelassen.

Es gibt es kaum Belege für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der zugelassenen Therapeutika. Für alle Therapeutika gibt es derzeit nur eine zugelassene Dosierungsform für die tägliche oder wöchentliche Anwendung ohne den Beleg einer Steigerung der Wirksamkeit durch eine Dosiserhöhung. Studien, in denen zwei verschiedene Dosierungen zum Einsatz gekommen sind, lassen mit einer Ausnahme keinen Dosis-Wirkungs-Effekt erkennen. Anders als bei vielen anderen Präparateklassen gibt es derzeit also auch keine Steuerungsmöglichkeit der Therapieeffektivität über eine Erhöhung oder Erniedrigung der Dosis eines dieser Präparate.

Neben den oben genannten Präparaten gibt es eine Reihe weiterer spezifischer Osteoporosetherapeutika wie z. B. Calcitonin, aktive Vitamin-D-Präparate, Fluoride, die gegebenenfalls als Reservepräparate zur Verfügung stehen. Alle genannten Medikamente weisen entweder eine Evidenzlage auf, die derzeit nicht an die der oben genannten Medikamente heranreicht.

Zusätzlich zu den genannten Präparaten werden derzeit vor allem intravenös verabreichte Bisphosphonate zur Therapie einer Osteoporose bei einer oralen Unverträglichkeit von Bisphosphonaten eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine „Off-Label“-Situation, die entsprechend begründet werden muss.

Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi J, Guyatt G. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD004523.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocrine Rev 2002a; 23: 524–8.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocrine Rev 2002b; 23: 508–16.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

- Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164(18): 2024–30.
- Evidenzgrad 1–SIGN
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350(5): 459–68.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434–41.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 468–74. Epub 2004 Sep 21.
- Evidenzgrad 1++ SIGN

5.4.1 Indikation zur medikamentösen Therapie in Abhängigkeit von der Höhe des globalen Frakturrisikos

Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie bei einer manifesten Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen

Eine spezifische medikamentöse Therapie zur Sekundärprophylaxe weiterer Frakturen wird aufgrund des hohen Folgerisikos für Frakturen bei allen Personen nach einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur empfohlen, bei denen der T-Wert der DXA-Knochendichtemessung an der LWS oder dem proximalen Gesamtfemur Werte $< -2,0$ aufweist und damit eine therapeutische Effizienz der Osteoporosetherapeutika belegt ist (Empfehlungsgrade A–B).

Das Folgerisiko für Wirbelkörperfrakturen ist in den ersten Monaten bis Jahren nach einer frischen osteoporotischen Wirbelkörperfraktur besonders hoch, sodass eine rasche Therapieeinleitung wichtig ist (Empfehlungsgrad C).

Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie bei einem hohen Frakturrisiko

Eine spezifische medikamentöse Therapie wird auch dann empfohlen, wenn das auf der Grundlage der derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten geschätzte 10-Jahres-Risiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen $> 30\%$ beträgt, die T-Werte der DXA-Knochendichtemessung an der LWS oder am proximalen Gesamtfemur $< -2,0$ betragen und damit eine therapeutische Effizienz der Osteoporosetherapeutika belegt ist (Empfehlungsgrad B).

Bei einer durchschnittlich erzielbaren medikamentösen Fraktursenkung von 30–40% für die Summe aus Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen entspricht dies für die empfohlene minimale Behandlungsdauer von 3–5 Jahren einer „Number needed to treat“ von etwa 15–30 zur Verhinderung einer Wirbelkörper- und/oder peripheren Fraktur.

Die nachfolgende multifaktorielle Risikobeurteilung erlaubt dem Arzt und Patienten eine bessere Orientierung, wie hoch die mittelfristige Frakturgefährdung ist, als dies über die Risikobeurteilung einzelner Faktoren bisher der Fall war. Aus Gründen der Praktikabilität ist in diesen Risikoabschätzungen nur der mittlere Schätzwert an-

gegeben. Es soll aber betont werden, dass diese Vorhersagen des absoluten Frakturrisikos auf der Grundlage der T-Werte und der klinischen Risikofaktoren keinem exakten Wert entsprechen, sondern mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit verbunden sind, innerhalb deren Ober- und Untergrenze das tatsächliche Frakturrisiko liegt.

Die Schätzungen des 10-Jahres-Frakturrisikos in Tabelle 25 berücksichtigen nur Geschlecht, Alter und Knochendichte als Risikofaktoren.

Wenn zusätzlich einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt, ist das Gesamtfrakturrisiko schätzungsweise um das 1,5- bis 2-fache höher, sodass eine 30 % Frakturwahrscheinlichkeit schon bei maximal um einen T-Wert höheren Messwerten erreicht wird (Empfehlungsgrade B–D). Entsprechend verschiebt sich die Empfehlung für eine medikamentöse Therapie bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Risikofaktoren um maximal einen T-Wert nach oben.

Zum Beispiel würde man einer 67-jährigen Frau mit einem der nachfolgenden Risiken bereits bei T-Werten zwischen –3,0 bis max. –2,0 eine Therapie empfehlen, während die Empfehlung ohne Zusatzrisiko erst bei –3,0 gegeben wäre.

Die Risiken, die hier einbezogen werden sollten, sind:

- proximale Femurfraktur eines Elternteils
- periphere Fraktur nach Bagateltrauma
- Nikotinkonsum
- multiple Stürze
- Immobilität

Zur Definition dieser Risiken wird auf das Kapitel 4.1 verwiesen.

Untergewicht ist ein klinischer Risikofaktor der Basisuntersuchung, spielt aber als unabhängiger Risikofaktor bei der Beurteilung der Frakturrate nach Einbeziehung der DXA-Messung keine Rolle mehr, da das Gewicht eng mit der Knochendichtemessung assoziiert ist und nach Einbeziehung der Knochendichtemessung kein additives Risiko mehr darstellt (Empfehlungsgrad B).

Bei multimorbiden Patienten, Patienten mit geringer Lebenserwartung oder besonderen Patientenpräferenzen kann eine höhere Zielvereinbarung des zu vermeidenden 10-Jahres-Frakturrisikos getroffen werden kann. Entsprechend kann hier eine um bis zu einen T-Wert tiefere Therapieschwelle gewählt werden (Empfehlungsgrad D).

Zum Beispiel würde man einer 67-jährigen Frau auch mit einem Zusatzrisiko in diesem Fall eine Therapie bei einem T-Wert von –3,0 und geringer empfehlen.

Eine Therapie wird auch bei mehr als einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur unabhängig vom T-Wert empfohlen (Empfehlungsgrad D).

Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie oberhalb eines DXA-T-Wertes von –2,0 ist nicht belegt (Empfehlungsgrad C).

Einige Quantitative Ultraschall- oder röntgenbasierte Knochendichteverfahren erlauben ebenfalls die Abschätzung des Frakturrisikos (Empfehlungsgrade A–D); da noch nicht nachgewiesen ist, dass Patienten mit derartig bestimmtem hohem Frakturrisiko auch von spezifischer Pharmatherapie profitieren, empfiehlt der DVO außer in Ausnahmefällen ihren Einsatz nicht, liefert aber aus Gründen der Qualitätssicherung Informationen, wie Ergebnisse, die außerhalb der DVO-Empfehlungen gewonnen wurden und zur Abschätzung des Frakturrisikos interpretiert werden können.

Andere untersuchungstechnische Parameter, die mögliche zusätzliche Risikofaktoren sein könnten, deren genauer Stellenwert als unabhängige Risikoprädiktoren aber noch nicht ausreichend untersucht ist, sind biochemische Marker des Knochenumbaus, einzelne genetische Genpolymorphismen und bestimmte zusätzliche laborchemische Parameter (Empfehlungsgrade B–D; s. Kap. 3.3).

Nach der bisherigen Evidenzlage ist ausschließlich die medikamentöse Behandlung eines aktuell hohen Frakturrisikos belegt, nicht jedoch eine prophylaktische medikamentöse Behandlung zur Vorbeugung eines in späteren Jahren erhöhten Frakturrisikos bei aktuell niedrigem Frakturrisiko.

Tabelle 25 T-Werte in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht, die im Mittel mit einem 30%igen Frakturrisiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen in 10 Jahren assoziiert sind

Lebensalter in Jahren		T-Wert (niedrigerer Wert der beiden Messungen an der LWS und dem prox. Gesamtfemur)
Frau	Mann	
50–60	60–70	–4,0
60–65	70–75	–3,5
65–70	75–80	–3,0
70–75	80–85	–2,5
> 75	> 85	–2,0

Grundsatzfragen

Problematik der relativen Risikobewertung als Maßstab für eine Therapieindikation

Ziel jeder über eine allgemeine Prävention hinausgehenden Osteoporosedagnostik und Therapie ist die Verminderung von Frakturen bei denjenigen Personen, die ein hohes absolutes Risiko für osteoporotische Frakturen aufweisen.

Durch die operationale Definition der Osteoporose über einen T-Wert in der Knochendichtemessung von $< -2,5$ und die Kenntnis des damit verbundenen relativen Frakturrisikos ist die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie in den letzten Jahren eng an einen Knochendichtemesswert unterhalb dieser definierten Schwelle geknüpft worden. Die Knochendichtemessung ist ein wichtiger relativer Risikofaktor. Pro Standardabweichung der Knochendichte nach unten nimmt das Frakturrisiko je nach Frakturart in etwa um den Faktor 2 zu (s. Kap. 4.4.2). Viele Analysen der epidemiologischen Studien der letzten Jahre haben aber gezeigt, dass das Frakturrisiko unabhängig von der Knochendichte entscheidend von anderen der in Kapitel 3 beschriebenen Frakturrisiken abhängt (s. Kap. 3.4). So hat sich inzwischen gezeigt, dass die Mehrzahl der osteoporotischen Frakturen bei T-Werten zwischen $-1,0$ und $-2,5$ auftreten (Hauptgrund hierfür: es gibt weitaus mehr Personen in diesem Bereich als im Bereich unter T-Score $< -2,5$; mehr Personen mit einem geringeren Risiko ergeben dabei in der Summe mehr Frakturen) und dass sich das Frakturrisiko einer frühpostmenopausalen Frau und einer 80-jährigen Frau bei einem gleichen T-Wert der Knochendichte erheblich unterscheidet (Black et al. 2001; Kaptoge et al. 2004; Nguyen et al.

2004; Taylor et al. 2004; van der Klift et al. 2004). Das relative Frakturrisiko auf der Grundlage erniedrigter Knochendichtemesswerte bietet also nur eine sehr eingeschränkte Aussage hinsichtlich des tatsächlichen Frakturrisikos und damit des möglichen Effektes einer spezifischen Therapie.

Black DM, Steinbruch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519–28.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Kaptoge S, Armbricht G, Felsenberg D, Lunt M, O'Neill TW, Silman AJ; and Reeve J on behalf of the EPOS Study Group. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) *J Bone Miner Res* 2004; 19(12): 1982–94.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Nguyen TV, Center JR, Pocock NA, Eisman JA. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15(1): 49–55. Epub 2003 Oct 30.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, Bowman PJ, Ensrud KE. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(9): 1479–86.

► Evidenzgrad 2b Oxford

van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1172–80.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Das absolute Frakturrisiko als Grundlage der Therapieindikation

Die seit der Erstversion der Leitlinie im Jahr 2003 verbesserte epidemiologische Datengrundlage in Bezug auf unabhängige Frakturrisiken ermöglicht inzwischen zunehmend eine Risikobewertung hinsichtlich des absoluten Frakturrisikos. Die aktualisierte Version der DVO-Leitlinien trägt diesem international sich anbahnenden „Paradigmenwechsel“ Rechnung, indem an die Stelle eines „starren“ Schwellenwertes des relativen Frakturrisikos einer DXA-Messung auf der Grundlage der WHO-Definition der Osteoporose das absolute Frakturrisiko tritt, das sich aus einer Kombination der in Kapitel 3 beschriebenen Risiken und der Knochendichte ergibt (de Laet et al. 2005; Johansson et al. 2004). Damit vollzieht sich bei der Osteoporose international derzeit ein Wandel, der in ähnlicher Weise bei anderen Organsystemen, wie z. B. bei kardiovaskulären Erkrankungen, bereits stattgefunden hat. Allerdings gibt es derzeit noch keinen international gebräuchlichen Gold-Standard für eine Kombination unabhängig starker Risikofaktoren zur Frakturerfassung, wie dies z. B. für die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse mit dem Framingham-Score und dem PROCAM-Score der Fall ist. Insofern wurde für die Leitlinien auf der Basis internationaler epidemiologischer Studien mit hohem Evidenzgrad ein Frakturrisikomodell für Deutschland entwickelt, das die Definition Frakturrisiko-basierter Schwellenwerte für die Indikationen zur Basisdiagnostik und zu Therapie ermöglicht. Alle Einzelheiten der Risikoberechnung sind in den Kapiteln 4.1.14 und 4.3.1 nachzulesen.

de Laet C, Oden A, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int* 2005; 16(3): 313–8. Epub 2004 Jul 6.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, McCloskey EV, Kayan K, Jalava T, Kanis JA. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment – a test analysis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6): 906–13.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Bei welchem absoluten Frakturrisiko besteht eine Therapieindikation?

Die DVO-Arbeitsgruppe hat sich sehr ausführlich mit der Thematik auseinandergesetzt, welches Ausmaß des absoluten Gesamtfrakturrisikos eine diagnostische und therapeutische Konsequenz nach sich ziehen soll.

Alle nichtpharmakologischen Empfehlungen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe können unabhängig von der Höhe des Gesamtfrakturrisikos umgesetzt werden. Sie sind nicht an bestimmte diagnostische und/oder therapeutische Schwellenwerte gebunden. Auch ergeben sich spezifische Interventionsmöglichkeiten zur Verminderung der Frakturrate, z. B. über eine Sturzintervention oder eine Anpassung bestimmter Medikamente, die ebenfalls nicht an eine bestimmte Höhe des Gesamtfrakturrisikos gebunden sind. Derzeit gibt es keine Belege dafür, dass die Umsetzung nichtpharmakologischer Maßnahmen von der Kenntnis der absoluten Höhe des Frakturrisikos nachhaltig beeinflusst wird.

Das Gesamtfrakturrisiko und damit die empfohlene Schwelle für eine Diagnostik und Therapie spielen bei der Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten einer spezifischen medikamentösen Therapie der Osteoporose sicherlich die größte Rolle. Hier sind zwei unterschiedliche Schwellenwerte von Bedeutung:

- Der eine Schwellenwert ist der des Gesamtfrakturrisikos, das hier gegen die möglichen Nebenwirkungen und Unsicherheiten in der Langzeittherapie von Pharmaka abgewogen werden muss.
- Der zweite Schwellenwert ist der Knochendichtemesswert, ab dem eine medikamentöse Therapie effektiv ist (s. auch Kap. 5.4.2).

Beide Schwellenwerte stimmen bezüglich der Knochendichte nicht unbedingt überein. So kann es auf der einen Seite sein, dass ein Patient aufgrund einer hohen Sturzgefährdung und seines Alters zwar ein hohes Frakturrisiko hat, dieses aber wegen einer guten Knochendichte unter den Schwellenwert der medikamentösen Therapierbarkeit fällt. Auf der anderen Seite kann es sein, dass ein Patient aufgrund einer niedrigen Knochendichte unter den Schwellenwert der medikamentösen Therapierbarkeit fällt, sein Gesamtfrakturrisiko aufgrund eines niedrigen Lebensalters aber noch so gering ist, dass er unter den Schwellenwert für eine Therapieindikation in Abwägung der Vor- und Nachteile fällt.

Studien, die eine Abwägung von Nutzen, Nebenwirkungen und Kosten einer medikamentösen Therapie, z. B. auf der Basis von Lebensqualitätsdaten, erlauben würden, liegen derzeit aber allenfalls ansatzweise vor (s. Kap. 8.7).

Die in der DVO-Leitlinie gemachten Schwellenwertempfehlungen entsprechen daher vor allem der Erfahrungssituation und dem Konsens der klinisch tätigen Arbeitsgruppenmitglieder. Die Arbeitsgruppe hat für ihre Empfehlung als „Indexfall“ das Frakturrisiko einer 70-jährigen postmenopausalen Frau mit einem isolierten DXA-T-Wert von $-2,1$ an der Gesamthüfte zugrunde gelegt (äquivalent zu einem Minimal-T-Wert von $-2,5$ an der LWS und am Gesamtfemur). Zum einen handelt es sich bei diesem Fall um ein „Standardfrakturrisiko“, dessen therapeutische Beeinflussbarkeit durch RCTs

hinreichend untersucht worden ist, zum anderen entspricht es in etwa dem Risiko, das für die ursprüngliche Festlegung der WHO-Osteoporosedefinition auf dem Boden einer DXA-Messung ausschlaggebend war. Das 10-Jahres-Frakturrisiko für Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen dieser Frau liegt bei etwa 30 % (s. Kap. 4.1.14). Das entspricht somit sowohl in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Eintritts klinisch relevanter Endpunkte als auch im Hinblick auf die an diese Endpunkte geknüpften Einbußen an Funktionalität und Lebensqualität einer Krankheitslast, die gebräuchlichen diagnostischen und therapeutischen Schwellenwerten bei anderen Volkskrankheiten ebenbürtig ist. Nimmt man eine therapeutische Effizienz der Osteoporosemedikamente an, die je nach Zusammensetzung der Frakturarten zwischen 30 % und 50 % liegt, ergeben sich für eine Behandlungsdauer von 3 Jahren NNTs zur Vermeidung einer Fraktur von Wirbelkörpern oder proximalem Femur von 20–40. Da die 10-Jahres-Frakturinzidenzen für den Mann bei gleichem Lebensalter und einem gleichen Wert der Knochendichte auf der Grundlage der Rotterdam-Studie in etwa denen der Frau entsprechen, ist das Risiko des Indexfalles in gleicher Weise auf den 70-jährigen Mann anwendbar (Schuit et al. 2004; van der Klift et al. 2002).

Die Arbeitsgruppe hat für die Empfehlungen zur Therapie bewusst ein für alle Altersgruppen identisches Gesamtfrakturrisiko als Interventionsschwelle zugrunde gelegt, d. h., es wurde bezüglich des Schwellenwertes kein Unterschied gemacht, ob es sich um einen jüngeren oder älteren Patienten handelt. Allerdings wird es dem Arzt freigestellt, bei multimorbiden Patienten, Patienten mit geringer Lebenserwartung oder besonderen Patientenpräferenzen auch die T-Score-Schwelle um bis zu einen T-Score abzugeben (z. B. –3,0 anstelle von –2,0; s. u.).

Schuit, SC, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1): 195–202.

► Evidenzgrad 2b Oxford

van der Klift M, et al. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1051–6.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Rolle von apparativen Messergebnissen bei der Therapieentscheidung

Um eine Strategie der Bestimmung von Interventionsschwellenwerten zu entwickeln, die in konsistenter Weise für DXA und sonstige Verfahren verfolgt werden könnte, muss zunächst ein Verständnis über die Art und Weise, wie Osteoporose definiert und diagnostiziert wird, gewonnen werden. Die WHO-Definition der Osteoporose gilt nur für DXA-Verfahren an Wirbelsäule und Femur (ursprünglich war auch die Radiusmessung mit SXA einbezogen, aber hiervor hat man mittlerweile Abstand genommen, sodass lediglich die p.a. Messung mittels DXA von Lendenwirbelsäule und proximalem Femur verbleibt) und dies nur für postmenopausale Frauen weißer Hautfarbe. Für alle anderen Patientengruppen und Verfahren gibt es keinen internationalen Konsens über ein diagnostisches Kriterium, wann die Knochendichte bzw. der durch sonstige Verfahren spezifizierte Messwert im Osteoporosebereich liegt und wann nicht.

Die Möglichkeiten und Grenzen der apparativen Osteoporose-Evaluierung werden durch folgende Aspekte einer adäquaten Osteoporosebefundung aufgezeigt:

- Es gibt keine Möglichkeit, mit nur einem einzelnen Verfahren eine Osteoporose zu diagnostizieren; vielmehr ermöglichen erst klinische Untersuchung, Anamnese, Basislabor und Osteodensitometrie und/oder Frakturstatus zusammen die Diagnose.
- Ein apparatives Kriterium „Knochendichte < Diagnoseschwellenwert“ ermöglicht für sich alleine keine Diagnose der Osteoporose.
- Das apparativ gewonnene Ergebnis „osteoporosetypisch erniedrigte Knochendichte“ kann erst durch die Ergebnisse dieser übrigen Untersuchungsprozeduren zu einer Diagnose einer Osteoporose führen – im Sinne einer Ausschlussdiagnostik alternativer Ursachen und nicht als direkte Bestätigung.
- Es gibt die Möglichkeit, auch ohne Osteodensitometrie Osteoporose zu diagnostizieren, wenn nach Ausschluss eines lokalen Prozesses eine eindeutig osteoporosetypische niedrigtraumatische Fraktur oder entsprechende multiple Frakturen vorliegen und klinische Untersuchung, Anamnese und Basislabor die Diagnose Osteoporose stützen.
- Es gibt keinen Schwellenwert der erniedrigten Knochendichte, der Patienten mit hohem und niedrigem Frakturrisiko trennt; vielmehr ist der Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturinidenz kontinuierlich und exponentiell.

Ein hohes Frakturrisiko für sich genommen hat Krankheitswert und ist ab einem zu spezifizierenden Niveau therapiebedürftig, wobei sichergestellt werden muss, dass die ausgewählte Therapie geeignet ist, bei den identifizierten Patienten das Frakturrisiko adäquat zu senken (wenn das hohe Frakturrisiko rein Sturzrisiko-bedingt ist, wäre eine Sturzprophylaxe und nicht eine Osteoporosetherapie vonnöten). Hierzu findet sich Näheres in Kapitel 3.2.

Adaptation und Konkretisierung der Empfehlungsgrade

Aus den Evidenzniveaus leiten sich gemäß den Oxford-Kriterien die Empfehlungsgrade ab, dies auch für die Frage der Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie. Für die Osteoporose stellt sich wie bei der Indikation zur Basisdiagnostik auch hier das zusätzliche Problem, dass Frakturrisikogradienten und Evidenzgrad eines Gerätes für unterschiedliche Frakturtypen differieren können. Da jedoch eine Gesamtrisikoeinschätzung vonnöten ist, war es notwendig, die Oxford-Kriterien entsprechend zu konkretisieren.

Bei der Entscheidung über eine Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie wird davon ausgegangen, dass Therapiebedarf bei Vorliegen eines erhöhten Frakturrisikos für die Gruppe der in Bezug auf Mortalität und Morbidität wesentlichsten Frakturarten besteht. Damit sind die in den Oxford-Kriterien (vgl. Kap. 1.8) aufgeführten Bedingungen bei der Therapieindikation sowohl für Wirbelkörper- als auch für Hüftfrakturen zu erfüllen. So ist es also beispielsweise für die Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie zur Einstufung mit Empfehlungsgrad C nötig, dass es jeweils eine Studie mit Evidenzgrad 3b zu Wirbelkörperfrakturen und eine weitere mit Evidenzgrad 3b zu Hüftfrakturen gibt. Klinische Frakturen wurden nicht mit einbezogen, da deren Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität weniger gut als für Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen untersucht sind.

Anmerkung: Die Anforderung, dass zur Klassifizierung der Evidenzlage des Interventionsschwellenwertes der Nachweis von Evidenz für die Prädiktionskraft für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen gefordert werden muss, bezieht sich auf das Evidenzniveau,

nicht auf die quantitative Abschätzung des Frakturrisikos. Letztere kann und sollte für ein Verfahren, für welches z. B. nur Studien für *eine* der Frakturarten vorliegen, derart erfolgen, dass für die *eine* Frakturart das Risiko auf der Basis von Alter *und* BMD, für die *andere* Frakturrate *nur* aufgrund des bekannten Patientenalters bestimmt wird und beide Risiken dann zum Gesamtfakturrisiko addiert werden – Letzteres reflektiert also beide Frakturarten, aber der Frakturrisikogradient wird geringer und die Evidenzeinschätzung wird schlechter ausfallen, als wenn für beide Frakturarten Studien vorgelegen hätten.

Indexwert des Frakturrisikos für die Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie

In der Fassung der DVO-Leitlinien von 2003 zur primären Osteoporose wird die Interventionsschwelle, unterhalb der eine spezifische Pharmakotherapie indiziert ist, durch einen T-Score von $-2,5$ bei gleichzeitigem Vorliegen eines starken klinischen Risikofaktors definiert, bei Vorliegen von prävalenten Wirbelkörperfrakturen von T-Score $= -2,0$. Analysiert man das absolute Frakturrisiko, das an diesen Interventionsschwellenwerten vorliegt, so stellt man fest, dass es altersabhängig dergestalt variiert, dass das Risiko im Alter von 80 Jahren etwa 4- bis 5-mal so hoch ist wie im Alter von 60 Jahren (s. Abb. 14). Bei gegebenem Alter ist zudem der Unterschied im Frakturrisiko zwischen Patienten mit und ohne vorliegenden Wirbelkörperfrakturen deutlich höher (mindestens der Faktor 2; vgl. Abb. 14), als dies durch den T-Score-Unterschied von $0,5 \text{ STD}_{\text{pop}}$ (wie er zwischen den empfohlenen Interventionsschwellen für Patienten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen mit ihren Niveaus von T-Scores an Wirbelsäule und Gesamtfemur von $< 2,0$ bzw. $< -2,5$ vorliegt) impliziert ist (Faktor 1,4). Die bisherigen Kriterien für die Interventionsschwelle entsprechen also nicht einem altersunabhängig konstanten Frakturrisikoniveau.

Damit wird deutlich, dass es zwei Strategien gibt, Interventionsschwellen zu definieren, die, wenn in Reinkultur angewendet, inkompatibel sind:

- Interventionsschwelle, basierend auf einem T-Score-Schwellenwert; Folge: Frakturrisiko an der Interventionsschwelle ist altersabhängig
- Interventionsschwelle, basierend auf einem Frakturrisiko-Schwellenwert; Folge: Frakturrisiko an der Interventionsschwelle ist altersunabhängig.

Mit der Veröffentlichung der überarbeiteten WHO-Leitlinien zur Diagnostik der Osteoporose ist erst frühestens im Laufe des Jahres 2006 zu rechnen. In diesen, so viel steht fest, werden sich Kriterien für Interventionsschwellen am Frakturrisiko orientieren. Mit den hier vorgelegten Leitlinien wird ein Übergang von den bisherigen, auf T-Scores basierenden Interventionsschwellen, wie sie in den bisherigen deutschen Leitlinien zu finden sind, zu auf Frakturrisiko basierenden geschaffen. Die neuen Kriterien orientieren sich einerseits an den bisherigen DVO-Leitlinien, sodass sich für Patientinnen im typischen Alter von etwa 70 Jahren nichts Wesentliches ändert, aber sie bringen Modifikationen für Patientinnen, bei denen das Kriterium T-Score $< -2,5$ eine vom Standpunkt des Frakturrisikos gesehen viel zu hohe oder viel zu niedrige Indikationschwelle bedeutet, die also bei gegebenem T-Score ein sehr hohes oder ein sehr niedriges Frakturrisiko haben (insbesondere aufgrund hohen bzw. niedrigen Alters).

Im Abschnitt 4.1.14 wurde das absolute Frakturrisiko auf der Basis der Ergebnisse von Alter, DXA Knochendichte-Wert und Status prävalenter Wirbelkörperfrakturen errechnet, und hieraus lassen sich T-Score- oder Z-Score-Schwellenwerte für die Indika-

tion zur spezifischen Pharmakotherapie errechnen. Dabei wird als Indikation für eine spezifische Pharmakotherapie als Indexwert für den Fraktur-Schwellenwert ein absolutes 10-Jahres-Frakturrisiko von 30 % angenommen, das dem einer 70-jährigen Frau mit einem minimalen T-Score der DXA-Messungen an Wirbelsäule und Gesamtfemur von $-2,5$ entspricht. Dieses Risikoniveau ist also für eine 70-jährige Frau identisch mit der Risikoniveauschwelle, wie sie in den bisherigen Leitlinien für eine Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie empfohlen wurde, allerdings gilt die Schwelle nun bereits, wenn keine klinischen Risikofaktoren vorliegen, ansonsten erhöht sich die Schwelle auf $T < -2,0$. Es liegt zudem auf einem Niveau, auf dem eine spezifische Pharmakotherapie auch gegenwärtig erstattungsfähig ist.

■ **Indexwert für Therapie: 30%.** Bei welchem T-Score der Indexwert von 30 % erreicht wird, zeigt Abbildung 14. Das 10-Jahres-Frakturrisiko liegt für eine 70-jährige Frau mit einem T-Score = $-2,5$ ohne starke klinische Risikofaktoren bei gut 30 %, mit starken klinischen Risikofaktoren bei ≥ 60 %. Der Wert wird wesentlich von Wirbelkörperfrakturen bestimmt, deren 10-Jahres-Frakturinzidenz im Alter von 70 Jahren und bei einem minimalen LWS- und Gesamtfemur-T-Score (NHANES) = $-2,5$ bei 26 % liegt, während der entsprechende Wert für Hüftfrakturen 7 % beträgt (hieraus ergibt sich der in der Abbildung dargestellte 10-Jahres-Frakturrisikowert von 33 %), alles Werte bei fehlendem Vorliegen von starken klinischen Risikofaktoren.

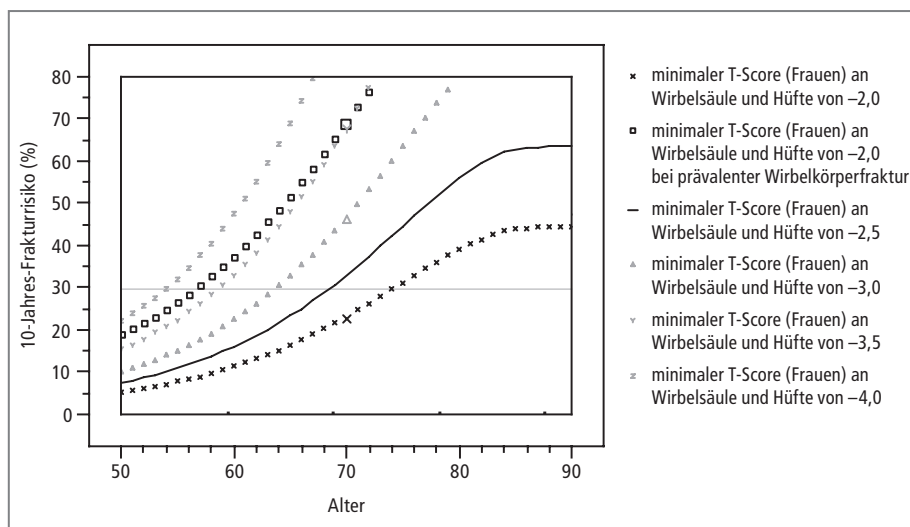


Abbildung 14 10-Jahres-Frakturrisiko für Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen für Frauen ohne starke klinische Risikofaktoren, mit unbekanntem Wirbelkörperfrakturstatus und verschiedenen Niveaus des minimalen T-Score an Wirbelsäule und Gesamtfemur (abgeschätzt in der Grafik durch die risikoäquivalenten Niveaus von ausschließlich am Gesamtfemur bestimmten Grenzwerten); dazu das 10-Jahres-Frakturrisiko für Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen ohne weitere starke klinische Risikofaktoren, bei minimalem T-Score von $-2,0$ an Wirbelsäule und Gesamtfemur (abgeschätzt in der Grafik durch die risikoäquivalenten Niveaus von ausschließlich am Gesamtfemur bestimmten Grenzwerten von $T = -1,7$ bei Wirbelkörperfrakturen bzw. $T = -1,5$ bei Hüftfrakturen). Die horizontale Linie zeigt das Niveau des Indexwertes von 30 %.

Liegt das 10-Jahres-Frakturrisiko über 30 %, so ist eine Indikation für eine spezifische Pharmakotherapie begründet, selbst wenn der T-Score über $-2,5$ liegt. Voraussetzung ist allerdings, dass ein Ansprechen des Patienten auf die Therapie erwartet werden kann. Da dies lediglich für T-Scores bis hinauf zu $-2,0$ in Studien gezeigt wurde, kann die Indikationsschwelle zur Therapie diesen Wert nicht überschreiten.

Liegt das Frakturrisiko unter 30 %, so ist ein Verzicht auf eine spezifische Pharmakotherapie begründet, selbst wenn der T-Score unter $-2,5$ liegt.

Eine auf der Basis des absoluten Frakturrisikos aufgebaute Strategie hat folgende zusätzliche Vorteile:

- Wenn die Interventionsschwellen auch zunächst auf der Basis der bisher in der Literatur veröffentlichten Daten *vorläufig* bestimmt werden, so bietet die Methodik doch das Potenzial, bei Vorliegen verbesserter deutscher populationsbasierter Daten oder international entwickelter Risikostratifizierungskonzepte ohne grundsätzliche konzeptionelle Restrukturierung an diese adaptiert werden zu können. Eine schrittweise Verbesserung bzw. internationale Harmonisierung ist somit möglich.
- Das Modell lässt sich auf andere OD- und QUS-Verfahren übertragen. Frakturrisiken und Interventionsschwellen können somit in konsistenter Weise für unterschiedliche Messverfahren und Risikofaktoren definiert werden.

Diese Regelungen bedeuten eine Abkehr von einer festen Interventionsschwelle, die durch den T-Score gegeben war. Es gilt aber zu bedenken, dass die Festlegung auf Wirbelsäulen-DXA für Jüngere und Femur-DXA für Ältere in den bisherigen DVO-Leitlinien auch schon diesen Effekt hatte, da generell weniger Frauen die Schwelle $T = -2,5$ an der Hüfte als an der Wirbelsäule unterschreiten (im Alter von 55–80 Jahren 14 % gegenüber 5 %; OPUS-Daten). Der Effekt wird zwar durch das Kriterium „Minimum aus Wirbelsäulen- und Hüft-T-Score“ abgemildert, aber da ab 65 Jahren aufgrund degenerativer Veränderungen viele Patienten keine validen Wirbelsäulen-Aufnahmen haben, kommt es zu einer zunehmend häufigeren Anwendung des Hüftkriteriums.

Frakturrisiko-basierte Interventionsschwellenwerte für DXA von Wirbelsäule und Femur: methodische Aspekte

Ableitung der DXA-Interventionsschwellenwerte aus dem gewählten Frakturrisiko-Indexwert

Unter diesen Vorgaben kann eine Frakturrisiko-basierte Interventionsschwelle für DXA-Messungen an Lendenwirbelsäule und proximalem Femur festgelegt werden (wobei die konkrete Interventionsschwelle als T-Score, Z-Score oder direkt über Geräte-spezifische Schwellen-Messwerte angegeben werden kann). Grundlage ist dabei das faktorielle Frakturmodell, das in Kapitel 4.1.14.5 eingeführt wurde.

Das Frakturrisiko an der Interventionsschwelle sollte im Mittel ähnlich dem Frakturrisiko, wie es an der bisherigen T-Score-basierten Interventionsschwelle vorliegt, sein, d. h. für ein Referenzalter von 70 Jahren, das zentral im typischen Altersspektrum von Osteoporosepatientinnen liegt, für einen Knochendichtestatus, der der bisherigen Interventionsschwelle von $T = -2,5$ entspricht, bei unbekanntem Wirbelkörperfrakturstatus oder definitiv fehlenden Wirbelkörperfrakturen.

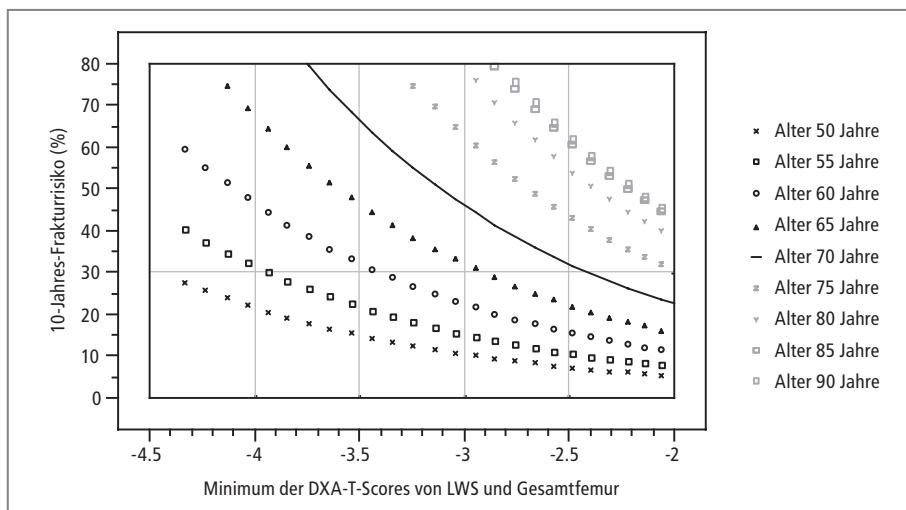


Abbildung 15 10-Jahres-Frakturrisiko in Abhängigkeit von minimalen T-Scores von Wirbelsäule und Gesamtfemur für verschiedene Altersstufen. Dies dient der Illustrierung der Begründung der Therapie-Indikationskriterien bei Patientinnen, bei denen aufgrund eines Risikos von mindestens 30 % eine spezifische Pharmakotherapie empfohlen wird.

Die Interventionsschwellenwerte werden als DXA-T-Score-Schwellenwerte in Abhängigkeit von Patientenalter und Wirbelkörperfrakturstatus aus dem Frakturrisiko-Indexwert ausgedrückt (alternative Spezifikationen als Z-Score oder Geräte-spezifische Messwerte wären ohne inhaltliche Unterschiede möglich). Damit wurde der T-Score zwar als Berechnungskriterium de facto vom absoluten Frakturrisiko abgelöst, um aber die Vertrautheit der Ärzte mit T-Score-Schwellen zu nutzen, werden die Therapieindikationskriterien weiterhin als T-Scores formuliert.

Die Knochendichte-assoziierte Komponente des Frakturrisikos wird in den obigen Risikoberechnungen auf eine einzige DXA-Messgröße bezogen. Damit wäre es einfacher, sich für DXA-Schwellenwerte nur auf eine DXA-Variable zu beschränken. Aus zwei Gründen wurde jedoch ein anderes Vorgehen gewählt: Da Wirbelsäulen- und Gesamtfemurmessungen altersabhängig jeweils unterschiedlich starke Relevanz haben (Wirbelsäulenmessungen insbesondere bei Jüngeren, Gesamtfemurmessungen bei Älteren) und auch die bisherigen DVO-Leitlinien Schwellenwertkriterien in Form eines Minimumwertes auf beide DXA-Messorte formuliert haben, sollten auch in der Neufassung der Leitlinien die Schwellenwertkriterien als Minimumkriterien von Wirbelsäulen- und Gesamtfemurmessungen formuliert werden. Damit muss eine Äquivalenzrelation gefunden werden, welchem Minimum-DXA-Schwellenwert (Minimum aus DXA Wirbelsäule und DXA Gesamtfemur) welcher monovariante DXA-Schwellenwert (DXA Gesamtfemur) entspricht. Die entsprechenden Untersuchungen ergaben, dass einem Minimumkriterium von T-Score $< -2,5$ ein monovariates T-Score-Kriterium T-Score $< -2,1$ entspricht.

Der Übersichtlichkeit halber sollen die Interventionsschwellenwerte nicht als kontinuierliche Variablen (in Abhängigkeit von Alter und Wirbelkörperfrakturstatus) errechnet werden, sondern sie sollen für einige wenige und dafür breite Altersgruppen in Ab-

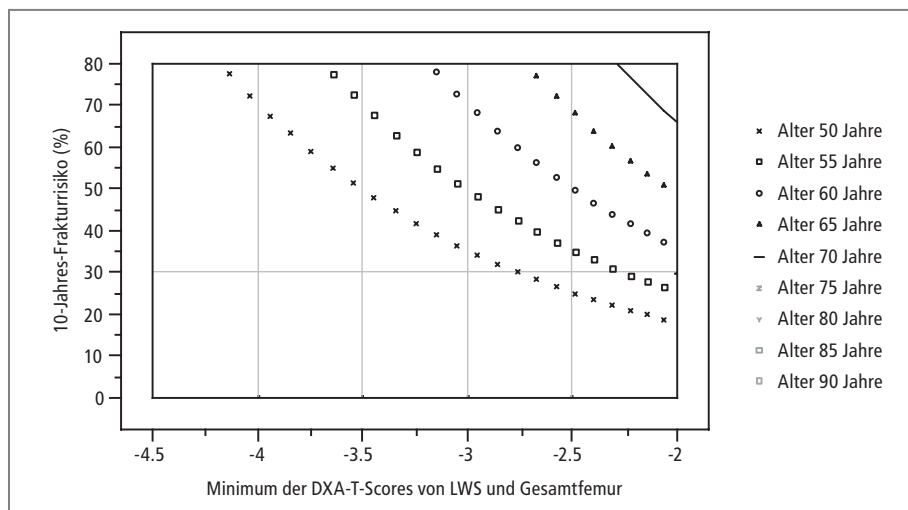


Abbildung 16 10-Jahres-Frakturrisiko in Abhängigkeit von minimalen T-Scores von Wirbelsäule und Gesamtfemur für verschiedene Altersstufen und Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen. Bei einem Risiko von mindestens 30% wird eine spezifische Pharmakotherapie empfohlen. Die Kurven für Frauen ab 75 Jahre, die prävalente Wirbelkörperfrakturen haben, liegen außerhalb des dargestellten Risikobereiches von bis zu 80%igem 10-Jahres-Frakturrisiko.

hängigkeit vom Wirbelkörperfrakturstatus formuliert werden. Dabei sollte zur Indikation einer spezifischen Pharmakotherapie der Indexwert bei 30% liegen.

Geschlechtsabhängigkeit

Das Risiko wird zunächst für Frauen bestimmt, da diese primär betroffen sind und für sie bessere Daten vorliegen; mangels besserer Daten und im Sinne einer Gleichbehandlung würde dann die Interventionsschwelle für Männer in gleicher Höhe (also bei dem gleichen Frakturrisiko von 30%) festgelegt werden.

Frakturrisiko-basierte Interventionsschwellenwerte für DXA von Wirbelsäule und Femur: Ergebnisse

Alle nachfolgenden Angaben im Text sind Indikationskriterien, die auf einem Minimumkriterium der T-Scores an Lendewirbelsäule und Gesamtfemur beruhen. Das korrespondierende Frakturrisiko wurde, wie im Methodenteil ausführlich beschrieben, anhand von Gesamtfemur-T-Scores errechnet, wobei bei der Umrechnung gilt: Minimum der T-Scores an Lendewirbelsäule und Gesamtfemur entspricht einem 0,4 T-Scores höheren T-Score, der ausschließlich am Gesamtfemur berechnet wurde (z. B. Minimum der T-Scores an Lendewirbelsäule und Gesamtfemur von $-2,5$ entspricht einem T-Score, der ausschließlich am Gesamtfemur berechnet wurde, von $-2,1$).

Indexwert 30%

Liegt bei einer Frau ab 50 Jahren (oder einem Mann ab 60 Jahren) ein 10-Jahres-Frakturrisiko von mehr als 30% vor, so ist eine Indikation zur spezifischen Pharmakothe-

rapie gegeben. Basierend auf dieser Bedingung werden Altersbereiche definiert, innerhalb derer das Frakturrisiko über 30% liegt. Hierbei wurden grundsätzlich 5-Jahres-Intervalle gewählt, deren T-Score-Kriterien sich um jeweils 0,5 T-Scores unterscheiden. Für die jüngste Frauengruppe wurde in Anbetracht der mäßigen Datenlage bei 50- bis 54-Jährigen diese mit den 55- bis 59-Jährigen in ein gemeinsames 10-Jahres-Intervall gruppiert. Bei Männern wurde in Analogie das Intervall der 60- bis 69-Jährigen entsprechend zusammengefasst. Aus Gründen des Therapieansprechens wurde kein T-Score unter $-2,0$ gewählt.

Eine **Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie** ist somit gegeben:

- für Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen oder bei denen der Wirbelkörperfrakturstatus nicht erhoben wurde, wenn:
 - im Alter bis 59 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-4,0$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren kann der Wert je nach Stärke der Risikofaktoren bis maximal auf T-Score $< -3,0$ erhöht werden,
 - im Alter von 60–64 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-3,5$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren kann der Wert je nach Stärke der Risikofaktoren bis maximal auf T-Score $< -2,5$ erhöht werden,
 - im Alter von 65–69 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-3,0$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren kann der Wert je nach Stärke der Risikofaktoren bis maximal auf T-Score $< -2,0$ erhöht werden,
 - im Alter von 70–74 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-2,5$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren kann der Wert je nach Stärke der Risikofaktoren bis maximal auf T-Score $< -2,0$ erhöht werden,
 - im Alter ab 75 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-2,0$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren bleibt dieser Wert unverändert;
- für Frauen mit Osteoporose-typischen prävalenten Wirbelkörperfrakturen, wenn:
 - im Alter ab 50 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-2,0$ liegt;
- für Frauen mit mehreren Osteoporose-typischen prävalenten Wirbelkörperfrakturen
 - ist eine Therapieindikation unabhängig von der Knochendichte gegeben;
- für Männer ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen oder bei denen der Wirbelkörperfrakturstatus nicht erhoben wurde, wenn:
 - im Alter bis 69 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-4,0$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren kann der Wert je nach Stärke der Risikofaktoren bis maximal auf T-Score $< -3,0$ erhöht werden,
 - im Alter von 70–74 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-3,5$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren kann der Wert je nach Stärke der Risikofaktoren bis maximal auf T-Score $< -2,5$ erhöht werden,

- im Alter von 75–79 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-3,0$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren kann der Wert je nach Stärke der Risikofaktoren bis maximal auf T-Score $< -2,0$ erhöht werden,
- im Alter von 80–84 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-2,5$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren kann der Wert je nach Stärke der Risikofaktoren bis maximal auf T-Score $< -2,0$ erhöht werden,
- im Alter ab 85 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-2,0$ liegt – bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren bleibt dieser Wert unverändert;
- für Männer mit Osteoporose-typischen prävalenten Wirbelkörperfrakturen, wenn:
 - im Alter ab 50 Jahren der T-Score (Minimum von Wirbelsäule und Gesamtfemur) unterhalb von $-2,0$ liegt;
- für Männer mit mehreren Osteoporose-typischen prävalenten Wirbelkörperfrakturen
 - ist eine Therapieindikation unabhängig von der Knochendichte gegeben.

Abweichungen von den Empfehlungen einer Therapie bei einer mehr als 30%igen Frakturinzidenz über 10 Jahre

Die Arbeitsgruppe betont, dass die an die geschätzte 10-Jahres-Frakturinzidenz von 30% geknüpfte Empfehlung einer spezifischen Therapie primär eine Hilfestellung bei der Abschätzung der Therapiebedürftigkeit darstellen soll. Unter Berücksichtigung der individuellen Situation des einzelnen Patienten sind selbstverständlich auch andere individuelle Schwellenwerte als Therapieindikation möglich, solange eine Therapieeffizienz gegeben ist. Bei multimorbiden Patienten, Patienten mit geringer Lebenserwartung oder besonderen Patientenpräferenzen kann es z. B. oft gerechtfertigt sein, eine höhere Frakturinzidenz als Schwellenwert zu wählen. Für solche Situationen empfiehlt die Arbeitsgruppe Grenzwerte, die um bis zu -1 T-Score niedriger liegen. Beispielweise könnte die Schwelle für Frauen ab 75 Jahren ohne klinische Risikofaktoren von $-2,0$ auf $-3,0$ gesenkt werden. Hiermit kann die Empfehlung für Patienten, den besonderen Umständen Rechnung tragend, relativiert werden, ohne dass Patienten mit einem äußerst hohen Risiko eine Therapie vorenthalten wird. Natürlich wird es auch Situationen geben (z. B. dauerhaft bettlägeriger Patient), in denen trotz eines rechnerisch sehr hohen Frakturrisikos keine Therapie indiziert ist. Auf einzelne Konstellationen kann die Leitlinie in diesem Zusammenhang nicht eingehen.

Dass keine T-Score-Schwellenwerte unterhalb von $-2,0$ verwendet werden, selbst wenn dies vom Frakturrisiko her angeraten schiene, ist damit begründet, dass keine Literaturdaten vorliegen, die ein weiteres Anheben der Therapieschwellenwerte begründen könnten: Oberhalb der genannten Schwellenwerte ist nicht bekannt, ob Patientinnen, selbst wenn sie ein hohes Frakturrisiko haben, von einer spezifischen Pharmakotherapie profitieren würden. So ist für Patientinnen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen Therapieeffizienz nur bis zu Wirbelsäulen- oder Femurhalswerten von $T < -2,5$ und für Gesamtfemurwerte von $T < -2,0$ nachgewiesen worden (z. B. für Wirbelkörperfrakturen bei Alendronat-Therapie; Cummings et al. 1998). Für Patientinnen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen liegt die Grenze bei $T < -2,0$ (Kanis et al. 2005). Ein weiteres Anheben der Therapieschwellenwerte brächte somit Unsi-

cherheiten hinsichtlich der Therapieeffizienz mit sich, und dies kann nicht empfohlen werden (Abb. 15 und 16).

Geschlechtsabhängigkeit

Für Männer wird derselbe Risikoschwellenwert für das 10-Jahres-Risiko für Wirbelkörper- oder proximale Femurfrakturen von 30% für eine Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie angesetzt. Nach den Ergebnissen der Rotterdam-Studie, wonach bei gleichem BMD-Wert Männer und Frauen das gleiche Frakturrisiko haben (de Laet et al. 2002), gelten für Männer dieselben T-Score-Schwellenwerte wie für Frauen, wobei die Männer-T-Scores nicht aus den Männer-Referenzdaten, sondern auf die Frauen-Referenzdaten bezogen errechnet werden müssten (Empfehlungsgrad D). Legt man hingegen auf Männer-Referenzdaten bezogene T-Scores zugrunde, so müssen diese um grob –1 T-Score niedriger als bei Frauen angesetzt werden (Unterschied bei jungen Erwachsenen am Gesamtfemur ca. $0,1\text{g/cm}^2$, entsprechend eine Dreiviertel-Standardabweichung; Looker et al. 1998).

Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280(24): 2077–82.

de Laet CE, et al. Osteoporosis in men and women: a story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. J Bone Miner Res 2002; 17(12): 2231–6.

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. Osteoporos Int 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

Kanis JA, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. Osteoporos Int 2004; 15(1): 20–6.

Looker AC, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporos Int 1998; 8(5): 468–89.

5.4.2 Therapieeffizienz in Abhängigkeit von der DXA-Knochendichte

Empfehlungsgrad A für die fraktursenkende Wirkung einer spezifischen medikamentösen Therapie bei DXA-T-Werten $< -2,0$ bis $-2,5$.

Die relative fraktursenkende Effizienz von Antiresorptiva scheint bei niedrigeren Knochendichtemesswerten etwas höher zu sein (Empfehlungsgrad C).

Empfehlungsgrad A für die fraktursenkende Wirkung von Bisphosphonaten bei prävalenten typischen Sinterungsfrakturen der Wirbelsäule.

Die Knochendichtemessung hat eine dreifache Funktion. Zum einen ist sie ein Risikofaktor für Frakturen und kann somit der Abschätzung des Gesamtrisikos für Frakturen dienen. Zum zweiten dient sie über die Verknüpfung der Definition der Osteoporose an die Knochendichtemessung der Diagnosestellung. Als dritten Punkt gibt sie aber auch Auskunft über die therapeutische Effizienz eines Einsatzes einer medikamentösen Therapie.

Die Evidenz für die Effektivität einer medikamentösen Therapie war mit Ausnahme der Östrogene bisher an das Vorliegen einer niedrigen Knochendichtemessung in der DXA-Messung geknüpft (T-Wert < -2 bis -3). Eine Bestätigung der Notwendigkeit einer niedrigen Knochendichte für eine Therapieeffizienz schien durch die Studien von McClung et al. (2001) gegeben, bei der sich bei über 80-jährigen Frauen mit starken

klinischen Risikofaktoren ohne Knochendichtemessung keine Senkung der Schenkelhalsfrakturrate unter Risedronat zeigte, wohl aber für 70- bis 80-jährige Frauen mit einer niedrigen Knochendichte.

Eine kürzliche Auswertung der VERT-NA- und VERT-MN-Studiendaten zu Risedronat belegt, dass eine Auswahl von Patienten alleine auf der Basis prävalenter Wirbelkörperfrakturen ohne Knochendichtemessung bezüglich der Fraktursenkung ähnlich effizient ist wie eine Auswahl unter Einbeziehung der Knochendichtemessung (Kanis et al. 2005). Diese Studie relativiert die Rolle einer niedrigen DXA-Messung als Vorbedingung einer medikamentösen Therapie insofern, als eine „blinde Therapie“ bei einer osteoporotisch bedingten WK-Fraktur ohne vorherige DXA-Messung zu einer relativen Fraktursenkung führt, die ähnlich der mit DXA-Messung ist. Die DXA-Messung moduliert ähnlich wie andere Faktoren nur das absolute Risiko. Die Studie ist allerdings nicht geeignet, zu belegen, dass eine niedrige Knochendichte für die Therapiewirkung keine Voraussetzung ist, da die aufgrund der Wirbelkörperfrakturen eingeschlossenen Patienten im Mittel auch eine niedrige Knochendichte und damit manifeste Osteoporose hatten.

Cummings et al. (1998) beobachteten in der FIT-Studie keine Senkung der Frakturrate unter einer Alendronat-Therapie bei Frauen mit einem T-Wert $> -2,5$ am Femurhals (RR 1,08; 95%-KI 0,87–1,35). Die Senkung der Frakturrate im Femurhals-T-Score-Bereich zwischen $-2,0$ und $-2,5$ war mit 0,54 (0,28–1,04) zwar nur grenzwertig signifikant, lag aber mit der Rate von Patienten unter $-2,5$ von 0,50 (0,31–0,82) praktisch gleichauf und für Gesamtfemur-T-Score war Therapiewirkung auch im Bereich bis $-2,0$ gegeben. Marcus et al. (2003) beobachteten aber auch in einer Nachanalyse der Neer-Studie bei den wenigen Patienten einer Teriparatid-Therapie mit T-Werten $> -2,1$ eine Tendenz für eine Senkung der vertebralen Frakturrate ($p = 0,11$) und keine Abhängigkeit der relativen Wirkung von der Knochendichte.

Kanis et al. (2003) fanden auch in einer Nachanalyse der MORE-Studie bei den Frauen mit einer Osteopenie eine ähnliche Wirkung von 60 mg Raloxifen auf die Senkung der Frakturrate (RR 0,53; 95%-KI 0,32–0,88) wie bei Frauen mit T-Werten $< -2,5$ (RR 0,31; 95%-KI 0,06–0,71). Eine Osteopenie an der LWS war aber nicht mit einer signifikanten Fraktursenkung verbunden, sondern nur eine Osteopenie an der Hüfte, wobei unklar bleibt, wie viele Patientinnen mit einer Osteopenie an der Hüfte eine Osteoporose an der LWS hatten, sodass die Frage Osteopenie/Osteoporose problematisch bleibt, da nur ein Messort jeweils zugrunde gelegt wird. In der Tabelle 2 der Publikation überlappt sich die Standardabweichung der LWS-Knochendichtemessungen deutlich mit einer Osteoporose (Mittelwert $-2,3$), sodass viele der Patienten mit einer Osteopenie am Femur eine Osteoporose an der LWS hatten.

Hochberg et al. (2005) beobachteten in einer Nachanalyse der FIT-Studie eine etwas größere fraktursenkende Effektivität von Alendronat bei einem T-Wert am proximalen Femur von $< -2,5$ im Vergleich zu Werten zwischen $-2,0$ und $-2,5$.

In der MORE-Studie zeigte sich eine vermehrte relative Wirksamkeit von Raloxifen auf Wirbelkörperfrakturen bei einer niedrigen Knochendichte an der LWS (Johnell et al. 2004).

In der FIT-Studie hatten Patientinnen mit einer Knochendichte am Femurhals unterhalb des Medians (RR 0,54) unter einer Therapie mit Alendronat ein ähnliches relatives Risiko der Fraktursenkung wie Frauen mit einem Knochendichtemesswert oberhalb des Medians (RR 0,53) (Ensrud et al. 1997).

In den VERT-NA- und -NM-Studien zeigte das Ausmaß der Knochendichteerniedrigung eine grenzgradige Interaktion mit der relativen Senkung der Frakturrate (Kanis et al. 2004).

Zusammenfassend gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass medikamentöse Osteoporosetherapien auch bei Knochendichtewerten zwischen $-1,5$ und $-2,5$ in Hinblick auf die Senkung von Wirbelkörperfrakturen wirksam sein könnten. Eine gute Datenlage zur fraktursenkenden Wirkung besteht aber nur für eine Knochendichte in der DXA-Messung unterhalb von $-2,5$. Insgesamt scheint die relative Effizienz von Antiresorptiva bei niedrigeren Knochendichtewerten etwas höher zu sein.

Es gibt derzeit keinen Hinweis dafür, dass die relative Effizienz der Pharmaka durch klinische Risikofaktoren modifiziert wird, sodass das absolute Ausmaß der Fraktursenkung vom globalen Risiko bestimmt werden dürfte.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077–82.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157(22): 2617–24.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D; for the FIT Research Group. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(6): 971–6.

► Evidenzgrad 1– SIGN

Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–72.

► Evidenzgrad 1– SIGN

Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T, Secrest RJ, Pavo I. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of Raloxifene Evaluation trial(1). *Bone* 2003; 33(3): 293–300.

► Evidenzgrad 1– SIGN

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 18–23.

► Evidenzgrad 1– SIGN

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 333–40.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

5.4.3 Therapieeffizienz bei sonstigen Osteodensitometrie- und Quantitativen Ultraschallverfahren

Methodische Aspekte

Um auch Verfahren außer DXA von Lendenwirbelsäule und Femur für eine Therapieindikation einsetzen zu können, muss für diese Verfahren neben der Frakturprädiktionskraft auch gezeigt werden, dass für Patienten, die ein hohes Frakturrisiko haben, auch gute Aussichten bestehen, dass die Therapie wirksam ist, d. h. ihr Frakturrisiko reduziert wird. Studien, mit denen ergründet wird, ob niedrige OD- oder QUS-Messwerte nicht nur ein hohes Frakturrisiko, sondern auch eine hohe Wahrscheinlichkeit des positiven Ansprechens auf die Therapie bedeuten, können nach den Oxford-Kriterien Regeln für prognostische Verfahren bewertet werden. Als Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie muss entweder ein niedriger BMD- bzw. QUS-Wert vorausgesetzt werden oder, falls diese Werte kein Einschlusskriterium darstellen, muss das Ergebnis der Studie zeigen, dass die Patienten, die niedrige Werte aufweisen, auch auf Therapie positiv ansprechen, zumindest nicht schlechter als Patienten mit hohen Werten.

Fehlen für bestimmte Verfahren Studien, wie sie vorstehend beschrieben werden, so ist nach Ersatzstrategien zu suchen, die es dennoch gestatten, Aussagen darüber zu machen, ob Therapieerfolg wahrscheinlich ist. Hier sind sehr unterschiedliche Strategien denkbar.

1. Direkter Nachweis der Eignung des Verfahrens in Studien

- a. **Therapieerfolg unterhalb eines Schwellenwertes des Verfahrens.** In einer randomisierten kontrollierten Doppelblind-Therapiestudie wäre zu zeigen, dass Patienten, die aufgrund eines Verfahrens-Messwertes unterhalb eines Schwellenwertes eingeschlossen wurden, von der spezifischen Pharmakotherapie profitieren, d. h. einen signifikanten Rückgang der Frakturrate erfahren.
- b. **Therapieerfolg ist Messergebnis-unabhängig.** Es wäre nachzuweisen, dass der Therapieeffekt in einer randomisierten kontrollierten Doppelblind-Therapiestudie nicht vom Messwert abhängt. Hierbei wäre allerdings sicherzustellen, dass die therapierten Patienten nicht auf der Basis von unzulässigen Einschlusskriterien selektiert wurden, da ansonsten das Ergebnis potenziell nur für Patienten gälte, die das Einschlusskriterium erfüllen.

Für zentrale DXA ist die Strategie 1a verfolgt worden. Für sonstige apparative Verfahren wäre bei beiden Vorgehensweisen zu zeigen, dass die von dem Verfahren als therapiebedürftig eingestuften Patienten von Therapie ähnlich gut profitieren (d. h. der Rückgang der Frakturrate muss ähnlich hoch sein), wie das bei Patienten der Fall ist, die aufgrund niedriger DXA-Werte therapiert werden.

2. Indirekter Nachweis der Eignung des Verfahrens durch Bezug auf DXA

Gibt es keine Möglichkeit einer derartigen Validierung von sonstigen apparativen DXA-Verfahren (es müssten die extrem aufwendigen Therapiestudien wiederholt oder zukünftig mit Parallelarmen, in denen die Studienteilnehmer nicht via DXA selektiert werden, was extreme Kosten impliziert), so kämen die nachfolgend beschriebenen alternativen Nachweisstrategien zum Tragen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Überschreitung der Interventionsschwelle von sonstigen Messverfahren ein Ansprechen auf spezifische Pharmakotherapie impliziert, kann als hoch eingeschätzt werden, wenn die Korrelation des sonstigen Messverfahrens mit der DXA ausreichend hoch ist. Dies könnte in Querschnittsstudien durch Korrelations- und Regressionsanalysen untersucht werden.

Als Maßstab für eine ausreichend hohe Korrelation wird wie bei den Übereinstimmungskriterien für Evidenzgrade der RMS-Fehler der Korrelation zwischen dem untersuchten Verfahren und einem Referenzverfahren wie zentraler DXA genommen:

- Hohe Übereinstimmung, wenn die RMS-Standardabweichung der Differenz von sonstigen Messverfahren und DXA-Verfahren (Wirbelsäule oder Gesamtfemur) in einer Analyse nach Bland und Altman (1986) $\leq 0,7$ T-Scores beträgt; Empfehlungen, die hierauf beruhen, haben für das untersuchte sonstige Messverfahren nur den Empfehlungsgrad D.
- Sehr hohe Übereinstimmung, wenn die RMS-Standardabweichung der Differenz von sonstigen Messverfahren und DXA-Verfahren (Wirbelsäule oder Gesamtfemur) in einer Analyse nach Bland und Altman (1986) $\leq 0,3$ T-Scores beträgt; Empfehlungen, die hierauf beruhen, haben für das untersuchte sonstige Messverfahren den gleichen Empfehlungsgrad, den das DXA-Verfahren aufweist.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 8: 307–10.

Ergebnisse

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es für keines der sonstigen Messverfahren Studien, weder direkte noch indirekte, die einen Nachweis des Therapieansprechens bei hohem Frakturrisiko untersucht hätten.

Ausnahmesituationen

Vorbemerkung

Eine Indikation zur medikamentösen Therapie auf der Grundlage anderer Messverfahren als der DXA-Messung wird wegen der eingeschränkten Studienlage primär nicht empfohlen. In Regionen, in denen DXA-Messungen nicht möglich sind, lassen sich auf der Grundlage anderer Messverfahren eingeschränkt Empfehlungen zur medikamentösen Therapie festlegen. Die für diese Geräte am ehesten zu den DXA-Messungen äquivalenten Interventionsschwellen werden in Analogie zur Berechnung des Frakturrisiko mithilfe der DXA-Messung unter Einbeziehung von Lebensalter und Frakturstatus in Kapitel 4.4.2 dargestellt. Es muss aber betont werden, dass es sich hier um rein modellhafte Rechnungen handelt und prospektive Studien, in denen der Einfluss einer medikamentösen Therapie auf die Frakturrate in Abhängigkeit von diesen Messverfahren getestet worden ist, bisher fehlen. Die Indikationsstellung einer medikamentösen Therapie auf der Grundlage anderer Messverfahren als der DXA-Messung sollte sich daher auf versorgungstechnische Ausnahmesituationen beschränken. Es besteht hier dringender Forschungsbedarf, andere Messverfahren als die DXA-Messung an die therapeutische Effizienz anzubinden.

Methodik

Die T-Score-basierte WHO-Definition gilt nur für DXA von Lendenwirbelsäule und proximalem Femur. Wenn es darum geht, für Verfahren außer DXA von Lendenwirbelsäule und proximalem Femur Therapie-Indikationskriterien zu entwickeln, so gibt es in der Methodikwahl größere Freiheit, da nicht die Notwendigkeit besteht, an bisherige Leitlinien oder Kriterien anzuknüpfen; für die sonstigen Verfahren gibt es diese Notwendigkeit nicht. Für DXA bestand die Notwendigkeit, das vertraute T-Score-Konzept zu adaptieren; der Nachteil war, dass die breiten Altersbanden keine optimalen frakturrisikobasierten Indikationskriterien liefern. Für sonstige Verfahren ist eine Berechnung auf der Basis von Z-Scores vorteilhafter, da hier Alters- und Knochenmesswerte besser voneinander getrennt werden können: Für die Altersabhängigkeit wird auf epidemiologische Daten zurückgegriffen, die unabhängig von dem jeweils betrachteten Messverfahren gelten. Der Z-Score gibt Aufschlüsse über die altersadjustierten Frakturrisikogradienten des jeweiligen Verfahrens.

Für die Risikoberechnung wurde das in Kapitel 4.1.14 eingeführte faktorielle Risikomodell zugrunde gelegt, wobei sich das absolute Frakturrisiko in Abhängigkeit von Alter und BMD bzw. den Messgrößen der alternativen Messverfahren wie z. B. Osteodensitometrieverfahren (OD) außer DXA von Lendenwirbelsäule und Femur oder QUS ermittelt, hier allerdings bei der Therapie-Indikation für einen Risiko-Indexwert von 30% und nicht 20%, wie bei der Indikation zur Basisdiagnostik.

Ergebnisse

In Tabelle 26 sind die altersabhängig benötigten Z-Scores für das Alter von 50–90 Jahren und für standardisierte Risikogradienten von 1,5–2,8 aufgeführt. Für sRR-Werte zwischen 1,5 und 2,5 zeigt Abbildung 17 die altersabhängig benötigten Z-Scores, dazu (als durchgezogene Kurve) die Ergebnisse für DXA auf der Basis von NHANES Z-Scores.

Neben der numerischen Berechnung der Indikationsschwelle ist auch der Evidenzgrad eines Verfahrens zu beachten. Dieser wurde in Tabelle 6 und 7 in Kapitel 4.3.1 für die Indikation zur spezifischen Pharmakotherapie dergestalt bewertet, dass Anzahl und Qualität der Studien zur Wirbelkörper- und Hüftfrakturprädiktion gemeinsam und jeweils getrennt bewertet wurden. Beispielsweise wäre es für den Empfehlungsgrad A nötig, dass mehrere konsistente prospektive Kohortenstudien über Wirbelkörper- und Hüftfrakturen vorliegen (für die Basisdiagnostikindikation wurde hingegen für den Empfehlungsgrad A das schwächere Kriterium, dass für Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen mehrere konsistente prospektive Kohortenstudien vorliegen, gefordert).

Ein Ranking der Verfahren nach Evidenzgrad ergibt folgende Gruppierung:

Mit **Empfehlungsgrad A** wurden eingestuft:

- zentrale absorptiometrische Verfahren:
 - BMD von DXA an Lendenwirbelsäule und proximalem Femur
- periphere absorptiometrische Verfahren:
 - BMD von SXA, DXA, pDXA an proximalem und distalem Radius
 - BMD von SXA, DXA, pDXA am Calcaneus

Tabelle 26 Z-Score, ab dem ein 10-Jahres-Frakturrisiko an Wirbelkörpern oder Hüfte überschritten ist, in Abhängigkeit vom Alter der Patientin und dem standardisierten Risikogradienten (sRR) des Gerätes. Gültig für Geräte, die signifikante Risikogradienten für Wirbelkörper und Hüftfrakturen zeigen.

Alter/ sRR	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.4	2.6	2.8
50	-12.2	-8.6	-6.7	-5.7	-4.9	-4.4	-4.1	-3.8	-3.5	-3.2	-3.0	-2.8	-2.7
51	-11.7	-8.2	-6.4	-5.4	-4.7	-4.2	-3.9	-3.6	-3.4	-3.1	-2.9	-2.7	-2.6
52	-11.1	-7.8	-6.2	-5.2	-4.5	-4.1	-3.7	-3.5	-3.3	-2.9	-2.7	-2.6	-2.5
53	-10.6	-7.4	-5.9	-4.9	-4.3	-3.9	-3.6	-3.3	-3.1	-2.8	-2.6	-2.5	-2.4
54	-10.1	-7.1	-5.6	-4.7	-4.1	-3.7	-3.4	-3.2	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.3
55	-9.5	-6.7	-5.3	-4.4	-3.9	-3.5	-3.2	-3.0	-2.8	-2.6	-2.4	-2.3	-2.2
56	-9.0	-6.3	-5.0	-4.2	-3.7	-3.3	-3.0	-2.8	-2.7	-2.4	-2.3	-2.2	-2.1
57	-8.4	-5.9	-4.7	-3.9	-3.5	-3.1	-2.9	-2.7	-2.5	-2.3	-2.2	-2.1	-2.0
58	-7.9	-5.5	-4.4	-3.7	-3.3	-2.9	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	-2.0	-1.9
59	-7.3	-5.2	-4.1	-3.5	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	-1.9	-1.9	-1.8
60	-6.8	-4.8	-3.8	-3.2	-2.8	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	-1.9	-1.8	-1.8	-1.7
61	-6.2	-4.4	-3.5	-3.0	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	-2.0	-1.8	-1.7	-1.6	-1.6
62	-5.7	-4.0	-3.2	-2.7	-2.4	-2.2	-2.0	-1.9	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.5
63	-5.1	-3.6	-2.9	-2.5	-2.2	-2.0	-1.9	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4
64	-4.6	-3.3	-2.6	-2.2	-2.0	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.3	-1.3
65	-4.1	-2.9	-2.3	-2.0	-1.8	-1.6	-1.5	-1.5	-1.4	-1.3	-1.3	-1.2	-1.2
66	-3.5	-2.5	-2.0	-1.8	-1.6	-1.5	-1.4	-1.3	-1.3	-1.2	-1.2	-1.1	-1.1
67	-3.0	-2.2	-1.8	-1.5	-1.4	-1.3	-1.2	-1.2	-1.1	-1.1	-1.0	-1.0	-1.0
68	-2.5	-1.8	-1.5	-1.3	-1.2	-1.1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-0.9	-0.9	-0.9
69	-2.0	-1.5	-1.2	-1.1	-1.0	-0.9	-0.9	-0.9	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.9
70	-1.5	-1.1	-0.9	-0.8	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.8
71	-1.0	-0.8	-0.7	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.7
72	-0.5	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5	-0.5	-0.6	-0.6
73	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5
74	0.4	0.2	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4
75	0.9	0.5	0.4	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3
76	1.3	0.8	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.3
77	1.7	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2
78	2.1	1.4	1.0	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	-0.1	-0.1
79	2.5	1.7	1.2	1.0	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	-0.1
80	2.8	1.9	1.4	1.1	0.9	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0
81	3.1	2.1	1.6	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.2	0.1	0.1
82	3.4	2.3	1.7	1.4	1.1	0.9	0.8	0.7	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1

Tabelle 26 (Fortsetzung)

Alter/ sRR	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.4	2.6	2.8
83	3.7	2.5	1.9	1.5	1.2	1.0	0.9	0.8	0.7	0.5	0.4	0.2	0.2
84	4.0	2.7	2.0	1.6	1.3	1.1	1.0	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2
85	4.2	2.8	2.1	1.7	1.4	1.2	1.0	0.9	0.8	0.6	0.5	0.3	0.2
86	4.4	3.0	2.2	1.8	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3
87	4.5	3.1	2.3	1.9	1.6	1.3	1.1	1.0	0.9	0.7	0.5	0.4	0.3
88	4.7	3.2	2.4	1.9	1.6	1.4	1.2	1.0	0.9	0.7	0.6	0.4	0.3
89	4.8	3.3	2.5	2.0	1.7	1.4	1.2	1.1	0.9	0.7	0.6	0.5	0.4
90	5.0	3.4	2.6	2.1	1.7	1.5	1.3	1.1	1.0	0.8	0.6	0.5	0.4

Mit **Empfehlungsgrad B** wurden eingestuft:

- transversale Transmissions-QUS am Calcaneus:
 - SOS und Stiffness-Index vom Achilles/Achilles+ am Calcaneus
 - BUA vom UBA575+ am Calcaneus
 - BUA und SOS vom Sahara am Calcaneus

Mit **Empfehlungsgrad C** wurden eingestuft:

- periphere absorptiometrische Verfahren:
 - BMD von SXA, DXA, pDXA am ultradistalen Radius
- DXR der Metacarpalia:
 - kortikale BMD
- transversale Transmissions-QUS am Calcaneus:
 - SOS vom UBIS 3000/5000 am Calcaneus
- axiale Transmissions-QUS an den Fingerphalangen:
 - SOS vom Omnisense an den Fingerphalangen

Mit **Empfehlungsgrad D** wurden eingestuft:

- zentrale absorptiometrische Verfahren:
 - BMD von lateraler DXA an Lendenwirbelsäule und Ganzkörper
- pQCT des Radius:
 - BMD und Kortikalis-Flächenanteil von Mehrschicht-pQCT des Radius
 - Kortikalisfläche von Einzelschicht-pQCT des ultradistalen Radius
- QCT des proximalen Femurs:
 - BMD von CTXA-QCT des Femurs
- transversale Transmissions-QUS-Verfahren am Calcaneus:
 - SOS, Stiffness-Index vom Achilles Insight am Calcaneus
 - SOS vom DTU-one am Calcaneus
 - BUA vom Cuba Clinical am Calcaneus
 - BUA vom QUS-2 am Calcaneus

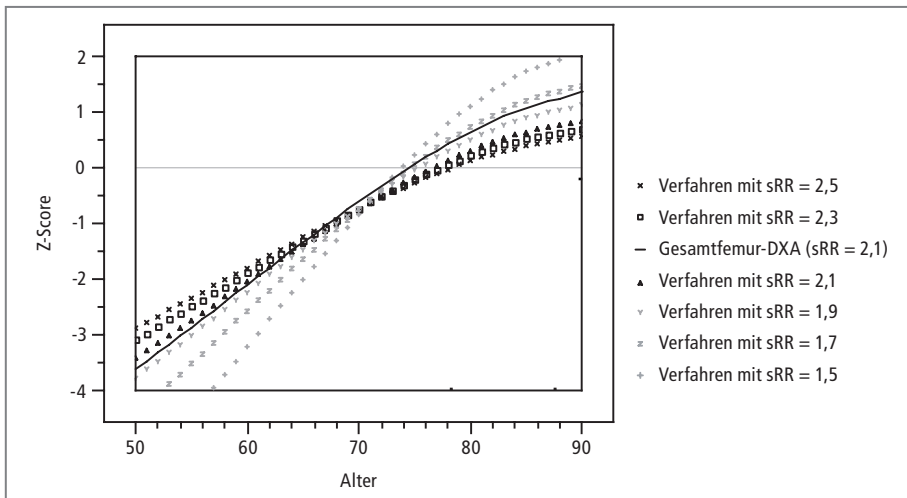


Abbildung 17 Z-Score-Grenzwerte, bei denen für Verfahren mit unterschiedlichen standardisierten Risikogradienten sRR ein 10-Jahres-Frakturrisiko an Wirbelkörpern oder proximalem Femur von 30 % erreicht wird, beispielsweise für DXA (durchgezogene Linie) im Alter von 70 Jahren bei $Z = -0,6$.

- axiale Transmissions-QUS an den Fingerphalangen:
 - SOS vom Omnisense am Radius
 - SOS vom Omnisense an den Metatarsalia

Unklar ist die Eignung von:

- QCT der Wirbelsäule:
 - trabekuläre BMD
- DXL am Calcaneus:
 - BMD
- transversale Transmissions-QUS-Verfahren am Calcaneus:
 - Stiffness-Index vom Achilles Express
- transversale Transmissions-QUS an den Fingerphalangen:
 - AD-SoS vom DBM Sonic 1200/BP an den Fingerphalangen
(unklare Datenlage bei Hüftfrakturen)

Zweifelhaft ist die Eignung von:

- pQCT des Radius:
 - Spongiosa-BMD von Einzelschicht-pQCT des ultradistalen Radius (Negativ-Empfehlungsgrad C)
 - kortikale BMD von Einzelschicht-pQCT des ultradistalen Radius (Negativ-Empfehlungsgrad C)
 - integrale BMD von Einzelschicht-pQCT des ultradistalen Radius (Negativ-Empfehlungsgrad C)
- axiale Transmissions-QUS an der Tibia:
 - SOS vom Omnisense (Negativ-Empfehlungsgrad C)

5.4.4 Präparate, deren fraktursenkende Wirkung am besten belegt ist

Die in Bezug auf eine Fraktursenkung am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen bei der postmenopausalen Frau sind Alendronat, Östrogene, Ibandronat, Raloxifen, Risedronat, Strontiumranelat und Teriparatid. Für alle genannten Präparate ist eine Verminderung von Wirbelkörperfrakturen nach 3 Jahren in ähnlichem Umfang nachgewiesen (A). Für Alendronat (A), Östrogene (A), Risedronat (A), Strontiumranelat (A) und Teriparatid (B) ist auch eine Verminderung peripherer Frakturen nachgewiesen.

Bei postmenopausalen Frauen, die primär wegen vasomotorischer Symptome mit Östrogenen therapiert werden, ist mit Ausnahme sehr niedrig dosierter Präparate in der Regel keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie erforderlich (D).

Außerhalb der Indikation der vasomotorischen Symptome kann eine Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko aufgrund des individuell unterschiedlichen, gesamt gesehen jedoch ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nur ausnahmsweise zur Frakturprävention empfohlen werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Östrogen-Monotherapie ist ausgeglichen. Beide Therapieprinzipien sind nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einzusetzen (A). Bei Vorhandensein eines Uterus ist eine Zusatzbehandlung mit einem Gestagen obligatorisch.

Für den Mann ist die Therapie mit Alendronat in Bezug auf die Senkung von Wirbelkörperfrakturen belegt (A). Teriparatid ist in der Schweiz für die Therapie der männlichen Osteoporose zugelassen.

Differenzialtherapie und Kombinationstherapie: Es gibt derzeit keine Belege für eine präferenzielle fraktursenkende Wirkung der o. g. Substanzen bei bestimmten Patientenuntergruppen (z. B. Alter, Höhe des Knochenumbaus, Ausmaß der Osteoporose) (B).

Die einzelnen Präparate zeigen Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik. Sie sind auch unterschiedlich gut hinsichtlich ihrer Wirkung auf verschiedene Frakturarten und der langfristigen Fraktursenkung bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Einnahme belegt. Einzelheiten dieser Unterschiede sind der Langfassung zu entnehmen.

Eine generelle oder bei bestimmten Patientenuntergruppen vorhandene Überlegenheit eines bestimmten Medikaments in Hinblick auf eine Fraktursenkung ist nicht nachgewiesen, insbesondere deshalb nicht, weil eine Vergleichbarkeit der Studienkollektive in Bezug auf die unterschiedlich gut belegten Studienendpunkte nicht gewährleistet ist und unmittelbare Vergleichsstudien auf Frakturbasis nicht vorliegen.

Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden.

5.4.4.1 Gibt es Subgruppen-spezifische Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit?

Es gibt derzeit keine sicheren Belege für die präferenziell größere fraktursenkende Wirkung eines der nachfolgend mit A klassifizierten Therapeutika in Bezug auf Unterschiede in den folgenden Parametern: Alter, Knochenumbau, Rauchen, Body-Mass-Index, Zahl der Vorfrakturen (Empfehlungsgrad B).

Patienten mit hohem und niedrigem Knochenumbau

Bisher gibt es keine Belege auf Frakturbasis, die Unterschiede in der Wirkung antiresorptiver oder anaboler Therapien in Bezug auf den Knochenumbau zu Beginn der Therapie zeigen. Zwar gibt es Daten, dass die Höhe des Knochenumbaus vor Therapiebeginn mit einem Antiresorptivum mit dem absoluten Frakturrisiko assoziiert ist (Kanis et al. 2005; Seibel et al. 2004) und dass die Senkung des Knochenumbaus nur bis zu einem bestimmten Punkt mit einer Frakturrate assoziiert ist (Eastell et al. 2003). Für das relative Frakturrisiko unter Therapie scheint die Ausgangshöhe des Knochenumbaus aber keine entscheidende Größe zu sein (Kanis et al. 2005; Seibel et al. 2004). In den VERT-NA- und -NM-Studien hatten Patientinnen mit einer Desoxypyridinolinausscheidung als Maß des Knochenabbaus über dem Median bei niedrigerem absolutem Risiko ein ähnliches relatives Risiko der Fraktursenkung (RR 0,59; 95%-KI 0,32–1,09) wie Patientinnen mit einer Ausscheidung oberhalb des Medians (RR 0,61; 95%-KI 0,37–1,02). Das Gleiche galt für den Median der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (Kanis et al. 2005).

In der MORE-Studie fand sich in der multivariaten Analyse keine Interaktion zwischen Urin-CTX und der relativen Senkung des Frakturrisikos (Johnell et al. 2004).

Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18(6): 1051–6.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–72.

► Evidenzgrad 1– SIGN

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2): 323–9.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Jüngeres versus älteres Lebensalter

In den VERT-NA- und -NM-Studien hatten Patientinnen im Alter von 70 Jahren und jünger unter einer Risedronat-Therapie eine ähnliche relative Fraktursenkung (RR 0,63; 95%-KI 0,43–0,90) wie Frauen älter als 70 Jahre (RR 0,50; 95%-KI 0,35–0,70) (Kanis et al. 2005).

In der FIT-Studie hatten Patientinnen im Alter von unter 75 Jahren (RR 0,49) unter einer Therapie mit Alendronat eine ähnliche relative Fraktursenkung wie Frauen im Alter von 75 Jahren und älter (RR 0,62) (Ensrud et al. 1997; Hochberg et al. 2005).

In der MORE-Studie fand sich in der multivariaten Analyse keine Interaktion zwischen dem Alter nach der Menopause und der relativen Senkung des Frakturrisikos (Johnell et al. 2004).

In dem Fracture Prevention Trial fand sich keine Abhängigkeit der relativen Wirbelskörperfraktursenkung von Teriparatid vom Lebensalter (Marcus et al. 2003).

Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157(22): 2617–24.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Hochberg MC, et al. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(6): 971–6.

Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–72.

► Evidenzgrad 1–SIGN

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 18–23.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Unterschiede im Body-Mass-Index

Die relative Fraktursenkung bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose zeigt keine Interaktion mit dem Körpergewicht. Die absolute Fraktursenkung ist bei Frauen mit einem niedrigen Körpergewicht größer (Kanis et al. 2005).

In der MORE-Studie fand sich in der multivariaten Analyse keine Interaktion zwischen dem BMI und der relativen Senkung des Frakturrisikos (Johnell et al. 2004).

Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–72.

► Evidenzgrad 1–SIGN

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Rauchen

In den VERT-NA- und -NM-Studien hatten Raucher und ehemalige Raucher ein ähnliches relatives Risiko der Fraktursenkung (RR 0,57; 95%-KI 0,40–0,83) wie Nichtraucher (RR 0,54; 95%-KI 0,39–0,76) (Kanis et al. 2004).

In der MORE-Studie fand sich in der multivariaten Analyse keine Interaktion zwischen Rauchen und der relativen Senkung des Frakturrisikos (Johnell et al. 2004).

Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–72.

► Evidenzgrad 1– SIGN

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Zahl der prävalenten Frakturen

In den VERT-NA- und -NM-Studien hatten Frauen mit einer, zwei, drei oder vier prävalenten Wirbelkörperfrakturen zwar ein graduell höheres 3-Jahres-Risiko für neue Frakturen von 22,3 %, 25,6 %, 29,4 % bzw. 32,4 %, das relative Risiko der Fraktursenkung war aber ähnlich (Kanis et al. 2005).

In der FIT-Studie hatten Patientinnen mit einer Wirbelkörperfraktur (RR 0,58) unter einer Therapie mit Alendronat ein ähnliches relatives Risiko der Fraktursenkung wie Frauen mit mehr als einer Wirbelkörperfraktur (RR 0,52) (Ensrud et al. 1997).

In dem Fracture Prevention Trial fand sich keine Abhängigkeit der relativen Wirbelkörperfraktursenkung von Teriparatid von der Zahl der Vorfrakturen (Marcus et al. 2003). Gallagher et al. (2005) fanden in einer weiteren Subgruppenanalyse des „Fracture Prevention Trial“ aber, dass in der Placebo-Gruppe mit steigender Anzahl oder zunehmendem Schweregrad der vorbestehenden Frakturen die Häufigkeit aller neuen Wirbelkörperfrakturen und der neuen mittelschweren und schweren vertebrealen Frakturen zunahm, während die Zahl der Frakturen in der mit Teriparatid behandelten Gruppe unabhängig von Zahl und Schweregrad der vorbestehenden Frakturen reduziert wurde. Dies könnte darauf hinweisen, dass unter Teriparatid sowohl das absolute als auch das relative Frakturrisiko gegenüber Placebo von der Anzahl und Schwere der Vorfrakturen abhängt.

Ensru KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157(22): 2617–24.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Gallagher JC, et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1583–87.

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 18–23.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

5.4.4.2 Generelle Anmerkungen zur Wirksamkeit antiosteoporotischer Pharmaka bei nonvertebralen Frakturen und insbesondere Schenkelhalsfrakturen

Für alle Präparateklassen zusammengefasst ist die Evidenz gut, dass spezifische Osteoporosemedikamente, die Wirbelkörperfrakturen verhindern können, auch die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen senken. Für Alendronat und Risedronat liegen mehrere 1+-Studien vor, die eine periphere Fraktursenkung in Studien mit sekundärem Endpunkt belegen. Risedronat ist die einzige Substanz, für die mehr als eine Intention-to-treat-Analyse vorliegt (Boonen et al. 2005). Für Teriparatid waren Frakturen ein sekundärer Endpunkt des Fracture Prevention Trial. Auch hier ist eine Fraktursenkung belegt, allerdings gibt es hier keinen unabhängigen Beleg durch eine zweite Studie. Für Strontiumranelat liegt mit der TROPOS-Studie die einzige Studie vor, in der periphere Frakturen der primäre Studienendpunkt waren. Auch hier handelt es sich um eine Intention-to-treat-Auswertung und es ließ sich eine Fraktursenkung zeigen. Die Konfidenzintervalle aller Studien sind bezüglich der Senkung peripherer Fraktur aber sehr groß und reichen meistens an 1 heran. Auch handelt es sich bei den Studien, bei denen eine signifikante Fraktursenkung demonstriert wurde, in der Regel um Patientenkollektive mit einer schwereren Ausprägung einer Osteoporose, entweder durch eine hohe Zahl von inzidenten Frakturen, ein hohes Lebensalter oder eine deutlich erniedrigte Knochendichte. Im Mittel liegt die Effizienz der Fraktursenkung bei ca. 20–30% und ist damit geringer als die Effektivität der vertebraalen Fraktursenkung. Boonen et al. (2005) fanden in ihrer Metaanalyse ein relatives Risiko von 0,86 (95%-KI 0,76–0,97) für Alendronat und ein relatives Risiko von 0,81 (95%-KI 0,71–0,92) für Risedronat.

Noch deutlicher treten die Probleme des Nachweises der Fraktursenkung bei den Schenkelhalsfrakturen zutage. Die einzige Studie, die diese Fragestellung mit primärem Endpunkt und einer hohen Patientenfallzahl untersucht hat, ist die HIP-Studie bezüglich Risedronat. Hier zeigte sich bei einem Kollektiv von Patienten mit einer schweren Osteoporose (T-Wert von $< -3,5$ an der Hüfte) eine Fraktursenkung um ca. 40%. Allerdings kam es, bedingt sicherlich durch das hohe Alter der Patienten, zu einer hohen Drop-Out-Rate. In der TROPOS-Studie konnte im Rahmen einer Nachanalyse in einem dem Kollektiv der HIP-Studie bezüglich der Knochendichte angepassten Kollektiv von Patienten eine ähnliche Fraktursenkung auch für Strontiumranelat gezeigt werden. Schließlich fand sich in der FIT-I-Studie auch für Alendronat eine signifikante Verminderung der Schenkelhalsfrakturrate, bei allerdings einer sehr kleinen Fallzahl von Schenkelhalsfrakturen (22 in der Kontrollgruppe vs. 11 in der Verumgruppe) und ebenfalls nur als Sekundäranalyse. Zu Alendronat existiert zusätzlich eine Metaanalyse, die sich aber im Wesentlichen in der Fallzahl auf die FIT-I-Studie stützt und bezüglich der kleineren Studie eine größere Heterogenität nicht ausschließen kann.

In Bezug auf Schenkelhalsfrakturrate war die Leitliniengruppe daher der Meinung, dass eine differenzielle Vergabe von A oder B von der Gesamtperspektive her nicht gerechtfertigt wäre und hat diesen Punkt offengelassen.

Für Raloxifen fand sich in der MORE-Studie kein Beleg für eine periphere Fraktursenkung, obwohl die Zahlen der peripheren Frakturen und auch der Schenkelhalsfrakturen z. T. denen der anderen Studien entsprachen. Allerdings waren in dem Kollektiv

Tabelle 27 Analyse der wichtigsten Studien mit nichtvertebralen Frakturen als primärem oder sekundärem Endpunkt (Einzelbewertung der Studien s. entsprechendes Therapiekapitel)

	Alendronat	Risedronat	Raloxifen	Teriparatid	Strontium-ranelat
Analysierte Studie	FIT I	Pool aus: VERT-NA VERT-MN BMD-NA BMD-MN	MORE	Fracture Prevention Trial + Follow-up	TROPOS
RR (95%-KI)	0,80 (0,63–1,01)	0,41 (0,23–0,73)	0,90 (0,8–1,1) 0,53* (0,29–0,99)	0,62 (0,41–0,93)	0,84 (0,7–0,995)
Andere Studien	7 Studien gesamt FOSIT: 0,47 ↓	7 Studien gesamt VERT-NA: 0,61 ↓ VERT-NM: 0,68 ↓	*post-hoc Untergruppe Schwere WK-Fraktur (n = 14) nein	nein	SOTI: 0,90 ↓ n.s.
Lebensalter (Jahre) (RR 1,3–1,4 pro Dekade)	71	66	67	69	77
Prävalente WK-Frakturen (RR 3-fach >10-fach)	100 %	59 %	36 % >2 WK inzident = Studienende	100 % ≥1 moderat ≥2 leicht	55 %
BMD Neck	0,57 Hologic ~ T –2,5	–	0,58 Hologic T –2,3 NHANES	–	< 0,6 Hologic T –3,1 nicht NHANES
BMD total	0,66 Hologic	–	–	0,71	T –2,7
BMD LWS	0,79 Hologic	T –3,4	0,77 Hologic T –2,6 NHANES	0,82	T –2,8 nicht NHANES
Kalzium (mg)	bis 500	1000	500	1000	bis 1000
Vitamin D (IE)	bis 250	bis 500	400–600	400–1200	400–800
Ausschluss aus Analyse	keine	keine	keine	Schädel Finger, Zehen	Schädel Finger, Zehen Steißbein, Knöchel

Tabelle 27 (Fortsetzung)

	Alendronat	Risedronat	Raloxifen	Teriparatid	Strontium-ranelat
N	2027	1172	7705	1262	5091
Dauer	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre
Endpunkt	sekundär	sekundär	sekundär	sekundär	primär
Frakturen Placebo%	14,7	9,1	9,3	13,3	12,9
Frakturen Verum%	11,9	4,6	8,5	8,5	11,2
# Unterarm N	63	21	237	?	
# Hüfte N	33	7	58	9 (bis 18 M.)	155

der MORE-Studie viele Voraussetzungen für ein „gesünderes“ Kollektiv gegeben, die eine Vergleichbarkeit mit den Daten der anderen Studien erschweren. So waren die Probandinnen relativ jung, hatten im Mittel nur eine mäßige Erniedrigung der Knochendichte und eine geringere Rate prävalenter Wirbelkörperfrakturen. Auch hier gibt es eine Post-hoc-Analyse, die eine Senkung peripherer Frakturen bei einem Unterkollektiv von Patientinnen mit schweren Wirbelkörperfrakturen zeigt.

Insgesamt gesehen liegen also hinreichende Daten vor, die zeigen, dass eine periphere Fraktursenkung inklusive der Verminderung von Schenkelhalsfrakturen durch eine medikamentöse Therapie möglich ist und dass davon vor allem Patienten mit einer schweren Osteoporose (d. h. viele Vorfrakturen, sehr niedrige Knochendichte) profitieren (Tab. 27 und Tab. 28).

Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 16(10): 1291–8. Epub 2005 Jun 29.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Tabelle 28 Analyse der wichtigsten Studien mit Schenkelhalsfrakturen als primärem oder sekundärem Endpunkt

	Alendronat	Risedronat	Strontiumranelat
Studie	FIT I	HIP	TROPOS Untergruppe
RR (95 %-KI)	0,49 (0,23–0,99)	0,6 (0,4–0,9) 0,4 (0,2–0,8) bei WK-Fraktur	0,64 (0,4–0,997)
Andere Studien	nein (Metaanalyse)	nein	nein
Lebensalter	71	74	80
Prävalente WK-Frakturen	100 %	38 %	58 %
BMD Neck	(~ T –2,5) 0,57 Hologic	T –3,7	T –3,5 nicht NHANES
BMD total	0,66 Hologic		T –3,2
BMD LWS	0,79 Hologic		T –3,2
Kalzium/D₃	bis 500 mg Ca bis 250 D ₃	1000 mg Ca 500 D ₃	Ca > 1000 nach Bedarf 400–800 D ₃
Analyseausschluss sonstiges	–	hohe Drop-Out-Rate	–

5.4.4.3 Generelle Anmerkungen zu Bioäquivalenzstudien

Substanzen, die sich in RCTs in Bezug auf alle Surrogatparameter bei unterschiedlichem Applikationsmodus gleichwertig verhalten, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit in Bezug auf ihre therapeutische Wirksamkeit als bioäquivalent zu werten (Empfehlungsgrad D). Diese Empfehlung erstreckt sich nicht auf den Vergleich unterschiedlicher Wirksubstanzen, auch nicht der gleichen Substanzklasse mit Surrogatparametern.

Bei den Bisphosphonaten gibt es mehrere Präparate, bei denen Applikationsformen zugelassen sind (Alendronat 70 mg wöchentlich, Risedronat 35 mg wöchentlich) oder sich bei Deadline der Literaturrecherchen im Zulassungsprozess befunden haben (Ibandronat 150 mg monatlich oral; Ibandronat 3 mg 3-monatlich i.v.), bei denen statt Endpunktstudien mit Frakturen nur Bioäquivalenzstudien auf der Basis von Knochendichteveränderungen als primärem Endpunkt und Änderungen von Knochenumbaumarkern als sekundärem Endpunkt durchgeführt wurden bzw. werden. Die Arbeitsgruppe hat sich deshalb übergreifend mit dieser Thematik beschäftigt.

Bei allen infrage kommenden Präparaten zeigten sich in Bezug auf die nicht durch Frakturen getesteten Applikationsformen sowohl für Knochendichte als auch für Knochenmarker Veränderungen, die gegenüber den als fraktursenkend belegten Applikationsformen äquivalent oder im pathophysiologischen Sinn etwas besser waren. Auch gibt es derzeit keine Anhaltspunkte dafür, dass die Veränderungen der Knochendichte und der Ubaumarker nicht repräsentativ für Äquivalenzuntersuchungen sind. Bei Ibandronat liegt zumindest eine Studie vor, die für > 2 Monate Therapiepause eine gleichwertige Fraktursenkung zur täglichen Gabe nachweist, sodass das Konzept längerer Dosisintervalle zumindest in einer Einzelstudie durch Frakturdaten belegt ist. Es wird auch konstatiert, dass es sich immer nur um Applikationen handelt, bei denen zum Wirkstoff in jedem Fall Daten aus RCTs zur Fraktursenkung vorliegen, d. h., es wurden in keinem Fall verschiedene Wirkstoffe auf Bioäquivalenzbasis verglichen.

Allerdings lässt sich dagegenhalten, dass Veränderungen der Knochendichte und der Knochenmarker zusammen nur einen kleinen Teil der Variabilität der Fraktursenkung durch die täglich gegebenen Wirkstoffe erklären. Es ist daher theoretisch nicht gänzlich ausgeschlossen, dass die fraktursenkende Wirkung noch an andere Mechanismen geknüpft ist, die sich bei täglicher und wöchentlicher, monatlicher ... Gabe anders verhalten. Bei einer intravenösen Therapie kommen hier zusätzlich Variablen hinzu, die Besonderheiten begründen könnten. Es wäre auch durchaus ethisch vertretbar gewesen, Äquivalenzstudien bei postmenopausalen Frauen ohne Frakturen gegenüber Placebo zu testen.

Die Arbeitsgruppe ist unter Abwägung dieser Argumente zu der Auffassung gekommen, dass eine Bioäquivalenz der nichttäglichen Applikationsformen aufgrund der Daten als sehr wahrscheinlich anzunehmen ist und dass für diese Applikationsformen die gleiche Bewertung erfolgen soll wie für die Applikationsformen, für die eine Fraktursenkung durch RCTs belegt ist. Die Arbeitsgruppe betont aber, dass ein Irrtum nicht gänzlich ausgeschlossen ist.

5.4.4.4 Einzeldarstellung der in Bezug auf Frakturen mit A klassifizierten Pharmaka

Alendronat

Substanz

Alendronat ist ein Aminobisphosphonat. Es wirkt über die Hemmung der osteoklastären Knochenresorption. Ein wesentlicher Mechanismus der Wirkung scheint die Hemmung des Enzyms des Mevalonatbiosynthesepfades Farnesyl-Pyrophosphate-

Synthase (FPPS) zu sein. Dies führt zu einer Hemmung der Prenylierung niedermolekularer GTP-bindender Proteine in den Osteoklasten und zu einer Störung des Zytoskeletts (Hosfield et al. 2004). Die Verminderung des Knochenumbaus führt zu einer Verbesserung der Knochenarchitektur und zu einer verstärkten Mineralisation des Knochengewebes.

Alendronat wird nur schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Etwa 50 % der resorbierten Substanz binden mit hoher Affinität an die Knochenmatrix, der Rest wird unverändert im Urin ausgeschieden (Cremers et al. 2005).

Zulassung

Alendronat ist in der Dosierung 10 mg/d zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit und ohne vorbestehende Wirbelkörperfrakturen zugelassen. Alendronat ist auch zur Therapie der Osteoporose bei Männern zugelassen und zur Prävention und Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei Frauen nach der Menopause, die keine Östrogene erhalten.

In der Dosierung 70 mg/Wo. ist Alendronat zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen.

Die wöchentliche Alendronat-Therapie mit 70 mg gibt es auch in fixer Kombination mit 2 800 IE Vitamin D.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad A für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Empfehlungsgrad A für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei Männern mit einer Osteoporose.

Cranney et al. (2002) kommen für die Osteoporosis Methodology Group und die Osteoporosis Research Advisory Group der ASBMR in einer Metaanalyse von 11 RCTs zwischen 1980 und 1999 zu dem Schluss, dass Alendronat die Knochendichte sowohl bei frühpostmenopausalen Frauen als auch bei Frauen mit manifester Osteoporose erhöht und die Zahl vertebraler Frakturen reduziert. Eine Reduktion nichtvertebraler Frakturen unterschiedlicher Lokalisationen wurde bei postmenopausalen Frauen ohne prävalente Frakturen mit einer niedrigen Knochendichte nach WHO beobachtet. Das gepoolte relative Risiko für vertebrale Frakturen für 5 mg Alendronat oder mehr betrug 0,52 (95%-KI 0,43–0,65). Das gepoolte relative Risiko für nichtvertebrale Frakturen für 10 mg Alendronat oder mehr betrug 0,51 (95%-KI 0,38–0,69). Boonen et al. (2005) kommen hier für eine strikte Intention-to-Treat-Analyse nur auf ein relatives Risiko von 0,86 (95%-KI 0,76–0,97).

Die fraktursenkende Wirkung ist unabhängig von klinischen Risikofaktoren wie Alter oder präexistenten Frakturen (Ensrud et al. 1997; Hochberg et al. 2005). Die Wirkung scheint aber an eine erniedrigte Knochendichte geknüpft zu sein (Cummings et al. 1998; Hochberg et al. 2005).

Wirkungseintritt, Wirkungsdauer

Die fraktursenkende Wirkung von Alendronat an der Wirbelsäule ist für 4 Jahre belegt (Cummings et al. 1998). Nach dem Absetzen kommt es, gemessen an den Knochen-

umbaumarkern und der Knochendichte, zu einem langsamen, sehr protrahierten Wirkungsverlust (Bone et al. 2004). Auch 5 Jahre nach Auslassen der Medikation waren noch residuale Wirkungen auf diese Parameter nachweisbar. In Bezug auf Frakturen gibt es keine Daten zu Langzeitverläufen nach Absetzen der Medikation.

Wochendosis

Im Gegensatz zur täglichen Gabe von 10 mg Alendronat gibt es keine RCT mit Endpunkt Fraktur, die eine fraktursenkende Wirkung von 70 mg Alendronat einmal wöchentlich belegt. Es gibt aber mehrere Belege, die für eine Bioäquivalenz sprechen: Beide Therapieregime führen zu gleichen Veränderungen der Knochendichte und zu gleichen Veränderungen der Knochenmarker (Rizzoli et al. 2002). Dies macht einen gravierenden Wirkungsunterschied unwahrscheinlich.

Männer

Es gibt eine Studie für Männer mit Osteoporose, die eine vertebrale Fraktursenkung für Alendronat belegt (Orwoll et al. 2000).

Es gibt für Männer bisher keine ausreichenden Studien, die für Alendronat auch eine Reduktion der nichtvertebralen Frakturrate belegen.

Unerwünschte Wirkungen

Alendronat ist bei korrekter Einnahme generell als nebenwirkungsarm einzustufen. Beobachtungen in der Nachzulassungsphase von Alendronat hatten 1996 bei einigen Patienten Fälle einer schweren ulzerativen Ösophagitis gezeigt (de Groen et al. 1996). Auswertungen klinischer Anwendungsdaten zeigen als Abbruchgrund am häufigsten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen oder abdominelle Schmerzen (Biswas et al. 2003).

RCTs haben für die 70 mg Wochendosis von Alendronat dagegen keine erhöhte Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen bei korrekter Einnahme ergeben (Eismann et al. 2004). In Post-hoc-Analysen traf dies auch auf die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika zu (Cryer et al. 2005). In der Metaanalyse von Cranney et al. (2002) lag das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen der Medikation führten, bei 1,03 (95%-KI 0,98–1,07).

Die Diskrepanz zwischen den Daten der RCTs und den Beobachtungsdaten könnte z. T. auf Faktoren wie Auswahlkriterien und Einhaltung der Einnahmевorschriften beruhen. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind aber auch häufige Ereignisse bei einer Osteoporose und die Attributabilität zu den Bisphosphonaten in den Praxisstudien ist nicht eindeutig.

Unter oralen Bisphosphonaten sind einzelne seltene Nebenwirkungen wie Skleritis, Uveitis und Synovitis beobachtet worden. Kiefernekrosen sind in letzter Zeit wiederholt bei onkologischen Patienten mit in der Regel zusätzlichen Risikofaktoren für Nekrosen unter einer intravenösen Gabe von Bisphosphonaten beobachtet worden. Beobachtungen über Kiefernekrosen unter einer oralen Bisphosphonat-Therapie liegen nicht vor.

Aufgrund der noch kurzen Zeitdauer der Verfügbarkeit liegen noch keine Langzeitdaten zur Therapiesicherheit vor. Es gibt theoretische Bedenken, dass eine Dauergabe von Bisphosphonaten zu einer übermäßigen Suppression des Knochenumbaus mit einer erhöhten Sprödigkeit des Knochens und einer Verschlechterung der biomechani-

schen Eigenschaften führen könnte. Für diese theoretischen Bedenken gibt es aber bisher mit Ausnahme von einzelnen Fallberichten von hohen Anwendungen z. B. im Kindesalter keine Belege. So zeigen histologische Auswertungen von Beckenkambiospien nach einer 10-jährigen kontinuierlichen Therapie mit Alendronat, d. h. in einem Stadium, in dem ein Equilibrium des Knochenumbaus unter den veränderten Bedingungen stattgefunden haben müsste, keine histomorphometrischen Auffälligkeiten (Recker et al. 2004).

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind:

1. Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie
2. die Unfähigkeit, mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen
3. Hypokalzämien
4. in der 10-mg-Dosis innerhalb des letzten Jahres aufgetretene schwere gastrointestinale Erkrankungen (z. B. peptische Ulcera, aktive Blutungen oder chirurgische Eingriffe am oberen Gastrointestinaltrakt); bei der 70-mg-Dosis ist hier besondere Vorsicht geboten

Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* 2003; 14(6): 507–14.

► Evidenzgrad 2– SIGN

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1189–99.

► Evidenzgrad 1+ SIGN für die Knochendichte

Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 16(10): 1291–8. Epub 2005 Jun 29.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2002; 23: 508–16.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of bisphosphonates : use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(6): 551–70.

► Review

Cryer B, Miller P, Petruschke RA, Chen E, Geba GP, Papp AE. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(5): 599–607.

► Evidenzgrad 1– SIGN

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077–82.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

- de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335(14): 1016–21.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, Lipschitz S, Verbruggen N, Gaines KA, Melton ME. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 699–705.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157(22): 2617–24.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D; for the FIT Research Group. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(6): 971–6.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Hosfield DJ, Zhang Y, Dougan DR, Brooun A, Tari LW, Swanson RV, Finn J. Structural basis for bisphosphonate-mediated inhibition of isoprenoid biosynthesis. *J Biol Chem* 2004; 279(10): 8526–9.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343(9): 604–10.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Recker R, Ensrud K, Diem S, Cheng E, Bare S, Masarachia P, Roschger P, Fratzl P, Klaushofer K, Lombardi A, Kimmel D 2004 Normal bone histomorphometry and 3D microarchitecture after 10 years alendronate treatment of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1–45.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Foldes AJ, Roux C, Levine MA, Uebelhart B, Santora AC 2nd, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ; Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11): 1988–96.
- Evidenzgrad 1++ für Knochendichte und 1+ für Knochenumbau

Ibandronat

Vorbemerkung

Für die aktualisierte Version der DVO-Leitlinie ist gemäß der gesetzten Fristen der Literaturbewertung nur die tägliche orale Gabe von 2,5 mg bewertet worden. Die Äquivalenzstudie zur Vergleichbarkeit der 2,5 mg oralen Dosis mit der 150 mg einmal monatlichen oralen Dosis ist erst nach Ablauf der Frist der Beurteilung zugänglich gewesen und deshalb in der Leitlinie noch nicht berücksichtigt.

Substanz

Ibandronat ist ein Aminobisphosphonat. Es wirkt über die Hemmung der osteoklastären Knochenresorption. Ein wesentlicher Mechanismus der Wirkung scheint die Hemmung des Enzyms des Mevalonatbiosynthesepfades Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase (FPPS) zu sein. Dies führt zu einer Hemmung der Prenylierung niedermolekularer GTP-bindender Proteine in den Osteoklasten und zu einer Störung des Zytoskeletts (Hosfield et al. 2004). Ibandronat wird nur schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Etwa 50% der resorbierten Substanz binden mit hoher Affinität an das

Knochenmineral, der Rest wird unverändert im Urin ausgeschieden (Cremers et al. 2005).

Zulassung

Ibandronat ist seit Februar 2004 als 2,5 mg Tablette zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen, wird in dieser Form aber in keinem EU-Land vermarktet.

Ibandronat ist seit September 2005 als Monatstablette (150 mg) zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Wirkung auf Frakturen

Ibandronat in einer Dosis von 2,5 mg/d vermindert Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose (Empfehlungsgrad A).

Bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose senkt Ibandronat oral in einer Dosis von 2,5 mg/d oder 20 mg, intermittierend, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in dreimonatlichen Abständen die vertebrale Frakturrate um 62 % bzw. 50 % im Verlauf von 3 Jahren (Delmas et al. 2004). In Bezug auf nichtvertebrale Frakturen war eine Senkung des Frakturrisikos von 69 % nur in Untergruppen mit erhöhtem Risiko nachweisbar (Hüft-BMD < -3 T-Wert). Die Knochendichte nahm bei täglicher Ibandronat-Gabe über 3 Jahre an der Lendenwirbelsäule um 6,5 % ($p < 0,0001$) und an der Hüfte um 3,4 % ($p < 0,0001$) zu (Chesnut et al. 2004).

Wirkungseintritt, Wirkungsdauer

Die fraktursenkende Wirkung von Ibandronat, 2,5 mg/d, ist an der Wirbelsäule in einer klinischen 3-Jahres-Studie belegt worden (Chesnut et al. 2004). Es liegen derzeit keine Langzeitdaten (> 3 Jahre) für Frakturen vor. Frakturdaten nach Beendigung einer Ibandronat-Therapie im Vergleich zu einer kontinuierlichen Weitergabe liegen ebenfalls nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen

In der BONE-Studie (Chesnut et al. 2004; Delmas et al. 2004) gab es keine in Art und Häufigkeit von der Kontrollgruppe signifikant abweichenden Nebenwirkungen.

Aufgrund der Gruppenzugehörigkeit zu den Aminobisphosphonaten ist prinzipiell mit ähnlichen, seltenen Nebenwirkungen zu rechnen, wie für Alendronat und Risedronat weiter oben beschrieben.

Kontraindikationen

Kontraindikationen laut Zulassung sind:

1. Hypokalzämie
2. Überempfindlichkeit gegen Ibandronat
3. schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min (keine Anwendungsempfehlung aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung).

Bei Erkrankungen des Ösophagus und anderen Faktoren, die zu einer verlängerten ösophagealen Passage führen, oder bei Unfähigkeit, 60 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen, sollte die Dosierungsanleitung besonders beachtet werden.

Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1241–9.

► Evidenzgrad 1++

Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(6): 551–70.

► Review

Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15(10): 792–8.

► Evidenzgrad 1++

Hosfield DJ, Zhang Y, Dougan DR, Brooun A, Tari LW, Swanson RV, Finn J. Structural basis for bisphosphonate-mediated inhibition of isoprenoid biosynthesis. *J Biol Chem* 2004; 279(10): 8526–9.

Östrogentherapie

Siehe Kapitel 3.5.

Raloxifen

Substanz

Raloxifen gehört zu der Substanzklasse der selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs). Die Wirkung der Östrogene auf die Reproduktionsorgane beruht auf der direkten Bindung des aktivierten Östrogenrezeptors an ein passendes sogenanntes Östrogen-Rezeptor-Element (ERE) in den Promoter-Regionen der Östrogen-abhängigen Gene. Eine Bindung der SERMs verhindert in unterschiedlichem Ausmaß die sterischen Veränderungen in Position der Helix-12 des Östrogenrezeptors, die für die korrekte Bildung von Rezeptor-Koaktivator-Komplexen zur Bindung an die EREs notwendig sind. Dadurch hat Raloxifen z. T. Östrogen-agonistische und z. T. Östrogen-antagonistische Wirkungen in den verschiedenen Zielgeweben. In Bezug auf den Knochenstoffwechsel wirkt es ähnlich wie die Östrogene resorptionshemmend. Die fraktursenkende Wirkung beruht wie bei den anderen Antiresorptiva vermutlich überwiegend auf einer Verbesserung der Skelettarchitektur.

Zulassung

Raloxifen ist für die Prophylaxe und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad A für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Die Wirkung von Raloxifen auf die Inzidenz vertebraler Frakturen wurde in der MORE-Studie (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation) an 7 705 postmenopausalen Frauen untersucht. Nach 3 Jahren hatten 10,1% der Frauen in der Placebo-Gruppe, 6,6% der Frauen, die 60 mg Raloxifen erhielten, und 5,4% der Frauen, die 120 mg Raloxifen erhielten, mindestens eine inzidente Wirbelkörperfraktur. Das relative Risiko inzidenter Wirbelkörperfrakturen war sowohl in der 60-mg-Gruppe als auch in der 120-mg-Gruppe signifikant vermindert (RR 0,7; 95%-KI 0,5–0,8 und RR 0,5; 95%-KI 0,4–0,7).

Post-hoc-Auswertungen der MORE-Studie zeigen, dass die fraktursenkende Wirkung an der Wirbelsäule unabhängig von klinischen Risikofaktoren ist, aber möglicherweise eine Abhängigkeit von der Ausprägung der Knochendichteeniedrigung besteht (Johannell et al. 2004).

Für die Senkung des Risikos nichtvertebraler Frakturen gibt es aus der MORE-Studie eine Post-hoc-Auswertung, die für Frauen mit schweren Wirbelkörperfrakturen vor Beginn der Studie eine 47%ige Senkung des Risikos für nichtvertebrale Frakturen zeigt (RR 0,53; 95%-KI, 0,29–0,99) (Delmas et al. 2003).

Wirkungseintritt, Wirkungsdauer

Die fraktursenkende Wirkung war bei der Untersuchung nach einem Jahr nachweisbar (Ettinger et al. 2005) und in der Verlängerungsphase der Studie auch nach 4 Jahren unverändert nachweisbar. Nach Absetzen von Raloxifen kommt es zu einem Knochenverlust, der dem der Kontrollpersonen gleicht. An der LWS betrug der Verlust ein Jahr nach Absetzen des Raloxifen –2,4% und in der Placebo-Gruppe 1,6% (Neele et al. 2002). Daten zur Veränderung des Frakturrisikos nach Auslassen der Medikation liegen nicht vor.

Extraskelatale Wirkungen

Brustkrebs

Empfehlungsgrad B für eine verringerte Inzidenz von Östrogen-Rezeptor-positiven Mammakarzinomen unter einer Therapie mit Raloxifen.

In der MORE-Studie kam es im Verlauf der dreijährigen Studiendauer bei 27 Frauen (1,05%) der Placebo-Gruppe zu einem invasiven Mammakarzinom. Bei den mit Raloxifen behandelten Frauen waren es dagegen nur 13 Frauen (0,25%), was einem relativen Risiko von 0,24 entspricht (95% KI 0,13–0,44). Praktisch würde dies bedeuten, dass bei einer von 126 Frauen, die über drei Jahre mit Raloxifen behandelt werden, ein Mammakarzinom vermieden wird (Cummings et al. 1999). Die Wirkung ist gleichbleibend auch für die 4-Jahres-Verlängerung der Studie gezeigt worden und erstreckt sich nur auf Östrogen-Rezeptor-positive Tumoren (Martino et al. 2004).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Raloxifen hat einen günstigen Einfluss auf LDL-Cholesterin. In der MORE-Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Placebo-behandelten und den mit Raloxifen-behandelten Frauen. Frauen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu Studienbeginn hatten unter Ralo-

xifen ein 40% niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (RR 0,60; 95%-KI, 0,38–0,95) (Barrett-Connor et al. 2002). Die Wirkungen von Raloxifen in der Subgruppe der Frauen mit erhöhtem Risiko werden in der für 2005 erwarteten Analyse der „Raloxifene Use for The Heart“ (RUTH)-Studie mit kardiovaskulärem primärem Endpunkt überprüft. Diese randomisierte Studie ist auf 5 Jahre angelegt und beinhaltet 10 000 Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil.

Unerwünschte Wirkungen

Thromboembolien

Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen traten in der MORE-Studie selten, jedoch signifikant häufiger in den Raloxifen-Gruppen als unter Placebo auf (0,3% unter Placebo, jeweils 1% unter Raloxifen 60 mg und Raloxifen 120 mg/d; Relatives Risiko [RR]: 3,1; 95%-KI 1,5–6,2; Number-Needed-to-Harm = NNH pro Jahr: 429). Auch hier blieb das Risiko über 4 Jahre hinweg unverändert (Martino et al. 2004).

Unter einer postmenopausalen Hormontherapie mit Östrogenen nimmt das Thromboserisiko mit steigendem Lebensalter zu (Cushman et al. 2004). Verglichen mit 50- bis 60-jährigen Frauen war das Risiko in der Gruppe der 60- bis 70-jährigen Frauen 4,3-fach höher und in der Gruppe der 70- bis 80-jährigen Frauen 7,5-fach höher. Da die Frauen in der MORE-Studie mit im Mittel 67 Jahren relativ jung waren, könnte das Risiko bei einer Gruppe älterer Frauen möglicherweise deutlich höher sein. Untersuchungen zu älteren Frauen liegen hier für Raloxifen nicht vor.

Sonstiges

In der MORE-Studie kam es zu einer Zunahme oder einem Wiederauftreten von Menopausebeschwerden. Betroffen waren vor allem Frauen in den ersten Jahren nach der Menopause. Auch Wadenkrämpfe traten in der MORE-Studie häufiger als in der Placebo-Gruppe auf.

Bisher fand sich keine positive oder negative Wirkung in Bezug auf Inkontinenz, Demenz oder andere kognitive Einschränkungen, Diabetesinzidenz, Katarakte, Gallenblasenerkrankung, die Schilddrüsenfunktion oder Uteruskarzinome (Grady et al. 2004).

Kontraindikationen

Raloxifen ist laut Zulassung kontraindiziert bei:

1. bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retinaventhrombose
2. eingeschränkter Leberfunktion einschließlich Cholestase
3. schwerer Nierenschädigung
4. unklaren Uterusblutungen

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, Rautaharju P, Harper KD, MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE randomized trial. JAMA 2002; 287: 847–57.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189–97.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292(13): 1573–80.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3609–17.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–32.
- Evidenzgrad 1– SIGN
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
- Evidenzgrad 1++ SIGN
- Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, Cummings S. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4): 837–44.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–72.
- Evidenzgrad 1– SIGN
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23): 1751–61.
- Evidenzgrad 2++ SIGN
- Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo G, Roos JC, Netelenbos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002; 30(4): 599–603.
- Evidenzgrad 1++ für BMD

Risedronat

Substanz

Risedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat. Es wirkt über die Hemmung der osteoklastären Knochenresorption. Ein wesentlicher Mechanismus der Wirkung scheint die Hemmung des Enzyms des Mevalonatbiosynthesepfades Farnesyl-Pyrophosphate-Synthase (FPPS) zu sein. Dies führt zu einer Hemmung der Prenylierung niedermolekularer GTP-bindender Proteine in den Osteoklasten und zu einer Störung des Zytoskeletts (Hosfield et al. 2004). Die Verminderung des Knochenumbaus führt zu einer

Verbesserung der Knochenarchitektur und zu einer verstärkten Mineralisation des Knochengewebes.

Risedronat wird nur schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Etwa 50 % der resorbierten Substanz binden mit hoher Affinität an die Knochenmatrix, der Rest wird unverändert im Urin ausgeschieden (Cremers et al. 2005).

Zulassung

Risedronat ist zugelassen zur Vorbeugung einer postmenopausalen Osteoporose bei erhöhtem Osteoporoserisiko und zur Therapie einer postmenopausalen Osteoporose mit und ohne Frakturen in einer Tagesdosis von 5 mg und einer Wochendosis von 35 mg. In der 5-mg-Dosis ist es auch zugelassen für den Erhalt der Knochenmasse bei einer chronischen Glucocorticoid-Therapie bei postmenopausalen Frauen, die über mehr als 3 Monate eine Therapie mit mehr als 7,5 mg Prednisolonäquivalent erhalten. Diese Zulassung gilt auch für Frauen, die eine Hormontherapie durchführen, obwohl es hier keine Daten zu Frakturen gibt. Neben der Tages- und Wochendosis gibt es die wöchentliche Risedronat-Therapie als Kombination mit einer täglichen Gabe von 500 mg Kalzium.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad A für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Ein systematischer Review von 8 randomisierten doppelblinden Studien, in denen Risedronat bei Frauen mit einer postmenopausalen Osteoporose gegen Placebo mit und ohne Kalzium/Vitamin-D-Supplementierung geprüft wurde, fand für eine Therapie-dauer von 3 Jahren einen Rückgang sowohl vertebraler als auch nichtvertebraler Frakturen. Das relative Risiko für vertebrale Frakturen betrug 0,64 (95%-KI 0,52–0,77). Das relative Risiko für nichtvertebrale Frakturen betrug 0,73 (95%-KI 0,61–0,87). Die Knochendichte nahm über 3 Jahre an der Lendenwirbelsäule um 4,5 % (95%-KI 4,1–4,97) und am Femurhals um 2,75 % (95%-KI 2,32–3,17) zu (Cranney et al. 2003).

Risedronat senkt die Rate an Schenkelhalsfrakturen in 70–79 Jahre alten postmenopausalen Frauen mit einer deutlich erniedrigten Knochendichte im Femurhalsbereich (RR 0,6; 95%-KI 0,4–0,9), aber nicht bei Frauen, die 80 Jahre und älter sind und auf der Basis nichtskelettaler Risikofaktoren für Schenkelhalsbrüche rekrutiert wurden (McClung et al. 2001).

Die fraktursenkende Wirkung von Risedronat ist auch belegt für postmenopausale Frauen, deren primäres Behandlungskriterium eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur war, ungeachtet der Knochendichte, d. h., bei denen die Therapie „blind“ nur auf der Basis der Fraktur alleine durchgeführt wurde. Über 3 Jahre kam es zu einer Fraktursenkung um 44 % (95%-KI 28–56). Allerdings lag die Knochendichte bei diesen Patienten im osteoporotischen Bereich, sodass die Frage der Therapieeffektivität für die Subgruppe der Patienten mit Wirbelkörperbrüchen und normaler Knochendichte nicht beantwortet werden kann (Kanis et al. 2005).

Post-hoc-Analysen zeigen, dass die relative fraktursenkende Wirkung in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen bei einer postmenopausalen Osteoporose weitgehend unabhängig von Faktoren wie Alter, Ausmaß des Knochenumbaus, Ausmaß der Kno-

chendichterniedrigung, BMI und anderen klinischen Risikofaktoren ist (Kanis et al. 2005).

Wirkungseintritt, Wirkungsdauer

Eine Verminderung vertebraler Frakturen lässt sich bei einer postmenopausalen Osteoporose bereits nach 6 Monaten nachweisen (Harrington et al. 2004). Randomisierte doppelblinde Studiendaten zu vertebralen Frakturen liegen für eine kontinuierliche Therapie mit Risedronat für bis zu 5 Jahre vor. Die Fraktursenkung in den Jahren 4 und 5 der Therapie entspricht der Fraktursenkung in den ersten 3 Jahren (Sorensen et al. 2003). Nichtrandomisierte Nachbeobachtungsstudien von RCTs zu Risedronat zeigen bis zu 7 Jahren kontinuierlicher Therapie eine vertebrale Frakturrate, die sich von Kontrollen unterscheidet. Dies legt eine Persistenz der fraktursenkenden Wirkung bis zu 7 Jahre nahe (Mellstrom et al. 2004). Für periphere Frakturen liegen gleichwertige Langzeitdaten derzeit nicht vor. Frakturdaten nach Beendigung einer Therapie mit Risedronat im Vergleich zu einer kontinuierlichen Weitergabe liegen nicht vor.

Wochendosis

Im Gegensatz zur täglichen Gabe von 5 mg Risedronat gibt es keine RCT mit Endpunkt Fraktur, die eine fraktursenkende Wirkung von 35 mg Risedronat einmal wöchentlich belegt. Es gibt aber mehrere Belege, die für eine Bioäquivalenz sprechen: Beide Therapieregime führen zu gleichen Veränderungen der Knochendichte, zu gleichen Veränderungen der Knochenmarker nach 3, 6, 12 und 24 Monaten und zu einer ähnlichen Fraktursenkungsrate nach 12 und 24 Monaten, wie sie im historischen Vergleich bei beiden Dosierungen zu erwarten gewesen wäre (Harris et al. 2004). Zusammenfassend macht dies einen klinisch relevanten Wirkungsunterschied unwahrscheinlich.

Männer

Zum Zeitpunkt des Endes der Literatursuche lagen keine publizierten Frakturdaten zu Männern mit einer Osteoporose vor.

Unerwünschte Wirkungen

Risedronat ist bei korrekter Einnahme generell als nebenwirkungsarm einzustufen. Am häufigsten sind in klinischen Beobachtungsstudien gastrointestinale Symptome in bis zu 21 % der Fälle beobachtet worden (Hamilton et al. 2003).

In den RCTs zu 5 mg Risedronat täglich ließ sich dagegen bei korrekter Einnahme kein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo klinisch oder endoskopisch nachweisen. Dies schließt Patienten mit einer Begleitmedikation mit nonsteroidalen Antiphlogistika mit ein (Taggart et al. 2002).

Die Diskrepanz zwischen den Daten der RCTs und den Beobachtungsdaten könnte z. T. auf Faktoren wie Auswahlkriterien und Einhaltung der Einnahmевorschriften beruhen. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind aber auch häufige Ereignisse bei einer Osteoporose und die Attributabilität zu den Bisphosphonaten in den Praxisstudien ist nicht eindeutig.

Unter oralen Bisphosphonaten sind einzelne seltene Nebenwirkungen wie Skleritis, Uveitis und Synovitis beobachtet worden. Kiefernekrosen sind in letzter Zeit wiederholt bei onkologischen Patienten mit in der Regel zusätzlichen Risikofaktoren für Ne-

krosen unter einer intravenösen Gabe von Bisphosphonaten beobachtet worden. Beobachtungen über Kiefernekrosen unter einer oralen Bisphosphonat-Therapie liegen nicht vor.

Aufgrund der noch kurzen Zeitdauer der Verfügbarkeit liegen noch keine Langzeitdaten zur Therapiesicherheit vor. Es gibt theoretische Bedenken, dass eine Dauergabe von Bisphosphonaten zu einer übermäßigen Suppression des Knochenumbaus mit einer erhöhten Sprödigkeit des Knochens und einer Verschlechterung der biomechanischen Eigenschaften führen könnte. Für diese theoretischen Bedenken gibt es aber bisher, mit Ausnahme von einzelnen Fallberichten von hochdosierten Anwendungen z. B. im Kindesalter, keine Belege.

Kontraindikationen

Kontraindikationen laut Zulassung sind:

1. eine Hypokalzämie,
2. schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Bei Erkrankungen des Ösophagus und anderen Faktoren, welche die ösophageale Entleerung verzögern, wie Strikturen oder Achalasie, oder bei der Unfähigkeit, mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen, sollte das Präparat mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.

Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi J, Guyatt G. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004523.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of bisphosphonates : use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(6): 551–70.

► Review

Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14(3): 259–62.

► Evidenzgrad 2–SIGN

Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Hanley DA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 757–64.

► Evidenzgrad 1++ für Knochendichte, Evidenzgrad 1+ für Knochenumbau

Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate Rapidly Reduces the Risk for Nonvertebral Fractures in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 129–35.

► Evidenzgrad 1–SIGN

Hosfield DJ, Zhang Y, Dougan DR, Brooun A, Tari LW, Swanson RV, Finn J. Structural basis for bisphosphonate-mediated inhibition of isoprenoid biosynthesis. *J Biol Chem* 2004; 279(10): 8526–9.

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 475–82. Epub 2004 Jul 23.

► Evidenzgrad 1–SIGN

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reinger JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 333–40.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(6): 462–8.
- Evidenzgrad 2++ SIGN
- Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32(2): 120–6.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, Ettinger MP, Mulder H, Josse RG, Roberts A, Zippel H, Adami S, Ernst TF, Stevens KP. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(3): 262–70.
- Evidenzgrad 1++ SIGN

Teriparatid

Substanz

Alle Medikamente aus der Gruppe der Antiresorptiva, zu denen die Bisphosphonate und das Raloxifen zählen, hemmen den osteoklastären Knochenabbau. Über die Hemmung des Knochenumbaus kommt es zu einer Verbesserung der Skelettarchitektur. Im Gegensatz dazu beschleunigt die intermittierende Gabe von Teriparatid sogar den Knochenumbau. Es kommt aber zu einer noch stärkeren Vermehrung des Knochenaufbaus, sodass eine positive Nettobilanz resultiert. Diese knochenstimulierende Wirkung erklärt sich teilweise über eine verminderte Apoptose osteoblastärer Zellen und u. a. eine über den lokal induzierten Wachstumsfaktor IGF-I vermittelte stimulierende Wirkung auf Präosteoblasten. In Langzeitversuchen in Ratten hat PTH [1-34] eine kontinuierliche anabole Wirkung ohne Plateau-Effekt (Sato et al. 2002). Die knochen-aufbauende Wirkung des biologisch aktiven 1-34 N-terminalen Fragments des Parathormons (PTH) wurde bereits Anfang der 1980er Jahre erkannt (Reeve et al. 1980). Als Peptidfragment muss das Präparat parenteral verabreicht werden.

Zulassung

Teriparatid ist als subkutane Injektion einer täglichen Dosis von 20 µg zur Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose bis zu einer Therapiedauer von 18 Monaten zugelassen.

In der Schweiz ist Teriparatid auch zur Therapie der primären und hypogonadalen Osteoporose des Mannes zugelassen.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad A für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Empfehlungsgrad B für die Verminderung von peripheren Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Teriparatid hat mechanisch günstige Wirkungen auf mehrere unabhängige Determinanten der Knochenfestigkeit. Verglichen mit Placebo kam es bei einer Applikation von 20 µg zw. 40 µg Teriparatid bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 21 Monaten zu einer Zunahme der mittels DXA gemessenen Knochendichte von 9 % bzw. 13 % an der Lendenwirbelsäule, und 3 % bzw. 6 % am Femurhals (Neer et al. 2001). Der

Ganzkörpermineralgehalt nahm um 2 % bzw. 4 % zu. Dagegen fand sich bei der 40- μ g-Dosis eine 2%ige Verminderung der Knochendichte am Radiuschaft. Histologische Untersuchungen am Beckenkamm zeigten nach einer Therapiedauer von 19 (Jiang et al. 2003) bzw. 36 Monaten (Dempster et al. 2001) gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung mehrerer Parameter der Mikroarchitektur des Knochens, unter anderem eine Zunahme der trabekulären Konvektivität und der Kortikalisdicke. Dabei kam es bei Untersuchungen mit QCT auch zu einer Zunahme des periostalen und endostalen Durchmessers am distalen Radius (Zanchetta et al. 2003). Die Qualität der Kollagen-/Mineralstruktur änderte sich durch die Therapie nicht (Misof et al. 2003).

Der Beleg, dass diese mechanisch günstigen Wirkungen von Teriparatid tatsächlich zu einer Verminderung von Frakturen führen, stützt sich ganz wesentlich auf die Studie von Neer et al. (2001). In dieser Studie erhielten 1 637 postmenopausale Frauen mit Osteoporose-bedingten Wirbelkörperfrakturen randomisiert 20 μ g oder 40 μ g Teriparatid oder Placebo subkutan einmal täglich. Alle Frauen erhielten zusätzlich 1 000 mg Kalzium und 400–1200 IE Vitamin D₃ täglich. Während der mittleren Beobachtungsdauer von 21 Monaten (die Studie wurde aus damaligen Sicherheitsgründen vorzeitig beendet) kam es bei 14 % der Frauen in der Placebo-Gruppe, aber nur bei 5 % bzw. 4 % der Frauen in der 20- μ g- bzw. 40- μ g-Teriparatid-Gruppe zu neuen Wirbelkörperfrakturen. Das entsprach einem relativen Risiko von 0,35 (95%-KI 0,22–0,55) bzw. von RR 0,31 (95%-KI 0,19–0,50). Rückenschmerzen verschlimmerten sich oder traten neu auf bei 23 % der mit Placebo behandelten Frauen, aber nur bei 17 % bzw. 16 % der mit 20 μ g oder 40 μ g Teriparatid behandelten Frauen ($p = 0,007$). Nichtvertebrale Frakturen traten bei 6 % der mit Placebo behandelten Frauen auf, aber nur bei 3 % der mit 20 μ g bzw. 40 μ g Teriparatid behandelten Frauen. Das entsprach einem relativen Risiko von 0,47 (95%-KI 0,25–0,88) bzw. von RR 0,46 (95%-KI 0,25–0,86). Die fraktursenkende Wirkung war unabhängig vom Alter der Frauen und dem Ausmaß der Knochendichteerniedrigung. Eine Senkung der Schenkelhalsfrakturrate konnte bei zu geringer Fallzahl nicht explizit belegt werden. Veränderungen der Knochendichte im Studienzeitraum hatten nur eine begrenzte prognostische Bedeutung in Bezug auf die Senkung der Frakturrate. Der Anstieg der Knochendichte bei der 40- μ g-Dosis war ausgeprägter als die der 20- μ g-Dosis, aber die fraktursenkende Wirkung beiden Dosen war gleich. In der korrespondierenden Nachbeobachtungsstudie über im Mittel 18 Monate fand sich auch nach Absetzen der Medikation unabhängig von der Begleittherapie eine vertebrale Frakturrate um 41 % bzw. 45 % für die 20- μ g- und 40- μ g-Dosis (Lindsay et al. 2004).

Wirkungseintritt, Wirkungsdauer

Eine vertebrale fraktursenkende Wirkung ist auch nach Absetzen der Medikation unabhängig von der Begleittherapie für 18 Monate belegt (Lindsay et al. 2004). Eine extravertebrale fraktursenkende Wirkung nach Absetzen der Medikation war zum Zeitpunkt des Ablaufs der Frist des Literatursuchraums in Abstractform für 18 Monate belegt und ist am 2. Mai 2005 online publiziert worden (Prince et al. 2005). Frakturdaten zur Langzeitwirkung über diesen Zeitraum hinaus liegen nicht vor.

Kombinierte und sequenzielle Therapie von Teriparatid mit anderen Osteoporose-Therapeutika

Das zu den Antiresorptiva unterschiedliche anabole Wirkprinzip des Teriparatids war Anlass für eine Reihe von Studien zur Wirkung von Teriparatid in Kombination oder im Anschluss an eine antiresorptive Therapie (Black et al. 2003; Cosman et al. 2001; Ettinger et al. 2004; Finkelstein et al. 2003; Lindsay et al. 1997). Die meisten dieser Studien waren klein und nur für einzelne Determinanten der Knochenfestigkeit wie die Knochendichte von ausreichender Aussagekraft. Frakturdaten liegen für eine kombinierte oder sequenzielle Therapie von Teriparatid mit anderen Osteoporosetherapeutika nur aus einer Studie vor. Cosman et al. (2001) fanden für diese Kombination bei 25 postmenopausalen Frauen auch eine verringerte Frakturnrate im Vergleich zu den 27 Frauen mit einer Hormontherapie alleine. Es bleibt aber unklar, ob die alleinige Therapie mit Teriparatid nicht ebenso wirksam oder wirksamer gewesen wäre wie die Kombinationstherapie. Eine abschließende Wertung einer Kombinationstherapie oder Sequenztherapie in Bezug auf Fraktursenkung ist daher derzeit nicht möglich.

Teriparatid bei Männern

Teriparatid führt in einer Dosis von 20 µg bzw. 40 µg bei Männern mit einer niedrigen Knochendichte zu einer Zunahme der Knochendichte (Orwoll et al. 2003).

Eine Auswertung einer Nachbeobachtungsstudie von 355 Männern, die in den ersten 12 Monaten randomisiert mit 20 bzw. 40 µg Teriparatid behandelt wurden, zeigt eine nichtsignifikante Senkung von Wirbelkörperfrakturen um 51 % ($p = 0,07$). Subanalysen zeigen eine signifikante Senkung moderater und schwerer Frakturen um 83 % ($p = 0,01$) (Kaufman et al. 2005). In dieser Studie waren auch Patienten über 75 Jahre inkludiert, Subanalysen nach Frakturnraten in Abhängigkeit vom Alter wurden jedoch nicht durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

In der Studie von Neer et al. (2001) wurden unter der Therapie mit 40 µg Teriparatid im Vergleich zu Placebo vermehrt Übelkeit (18 % vs. 8 %) und Kopfschmerzen (13 % vs. 8 %) beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren unter der 20-µg-Dosis nichtsignifikant häufiger. Umgekehrt wurden unter einer Dosis von 20 µg vermehrt Schwindel (9 % vs. 6 %) und Wadenkrämpfe (3 % vs. 1 %) beobachtet, während diese Nebenwirkungen bei der 40-µg-Dosis nicht vermehrt beobachtet wurden. Auch eine Erhöhung der Harnsäurekonzentration ist beobachtet worden, allerdings ohne klinische Auswirkungen. Nach der Applikation kann es zu leichten, klinisch nicht relevanten Erhöhungen des Serumkalziumspiegels kommen.

In präklinischen Studien wurde im Rattenmodell bei einer täglichen Applikation von Teriparatid über 2 Jahre eine Zunahme von Osteosarkomen beobachtet. Aufgrund der Unterschiede in der Knochenphysiologie bei Ratten und Menschen ist die klinische Relevanz dieser Befunde wahrscheinlich gering. In den bisherigen klinischen Studien am Menschen ist es zu keiner erhöhten Osteosarkom-Inzidenz gekommen (Tashjian u. Chabner 2002). Daten zur Langzeitsicherheit über 2 Jahre hinaus müssen abgewartet werden. Im klinischen Einsatz von Teriparatid ist seit der ersten Marktzulassung 2001 bisher kein Fall eines Osteosarkoms berichtet worden.

Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Kontraindikation sind eine vorbestehende Hyperkalzämie, die schwere Niereninsuffizienz, metabolische Knochenkrankheiten mit Ausnahme der primären Osteoporose, eine ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, eine vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Quellenstrahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag, sowie maligne Skeletterkrankungen und Knochenmetastasen.

Aufgrund der bisher publizierten Untersuchungsdaten, die auf einer mittleren Anwendungsdauer von 18 Monaten beruhen, wird eine Therapiedauer für Teriparatid generell beschränkt auf maximal 18 Monate empfohlen.

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207–15.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 925–31.

► Evidenzgrad 1–SIGN

Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1846–53.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Ettinger B, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745–51.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216–26.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Jiang Y, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932–41.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, Lindsay R, Mitlak BH. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 510–6. Epub 2004 Aug 18.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550–5.

► Evidenzgrad 1–SIGN

Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164(18): 2024–30.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to Teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density and prevalent vertebral fractures in postmenopausal Women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 18–23.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, Dempster DW, Nieves J, Shane E, Fratzl P, Klaushofer K, Bilezikian J, Lindsay R. Effects of intermittent parathyroid hormone administra-

- tion on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1150–6.
- Evidenzgrad 2+ SIGN
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434–41.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17.
- Evidenzgrad 1+ SIGN
- Prince R, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1507–15. Published online on May 2, 2005.
- Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans FJ, Potts JT Jr. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ* 1980; 280(6228): 1340–4.
- Evidenzgrad 2+ SIGN
- Sato M, et al. Abnormal bone architecture and biomechanical properties with near-lifetime treatment of rats with PTH. *Endocrinology* 2002; 143: 3230–42.
- Tashjian Jr AH, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1151–61.
- Evidenzgrad 3 SIGN
- Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 539–43.
- Evidenzgrad 1– SIGN

Strontiumranelat

Substanz

Strontiumranelat besteht aus 2 Atomen Strontium und einem Molekül Ranelicsäure. Strontium hat eine hohe Affinität zum Knochengewebe. Strontiumranelat steigert in vitro die Proliferation von Osteoprogenitorzellen und die Kollagensynthese osteoblastärer Zellen. Gleichzeitig hemmt es in vitro dosisabhängig die Differenzierung und die Resorptionsfähigkeit osteoklastärer Zellen. Strontiumranelat führt bei postmenopausalen Frauen zu einem Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum und vermindert die Ausscheidung von Knochenabbauprodukten (Reginster et al. 2003). Der molekulare Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat ist nur teilweise geklärt. Vermutet wird die Aktivierung Kationen-sensitiver Rezeptoren an der Oberfläche der Knochenzellen (Pi u. Quarles 2004).

Zulassung

Strontiumranelat ist in Form eines Granulats zur Herstellung einer Suspension in einer Dosis von 2 g/d seit November 2004 zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Empfohlen wird eine Einnahme abends mindestens 2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad A für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Ein Gramm Strontiumranelat verbessert über 2 Jahre nach Korrektur für Strontiumbedingte Änderungen der Absorption die Knochendichte bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen an der Lendenwirbelsäule um 2,4% und am proximalen Femur um 3,2% (Meunier et al. 2002). In einer Dosis von 1 g wird auch der frühpostmenopausale Knochenverlust verhindert (Reginster et al. 2002). Da das in den Knochen eingelagerte Strontium die Messwerte der DXA-Messungen nach oben beeinflusst, müssen die Anstiege der Knochendichte für die veränderte Absorption korrigiert werden; allerdings kann bei einer inhomogenen Strontiumverteilung im Knochengewebe nur ein Näherungswert erreicht werden und eine Korrektur für die Messung am Schenkelhals liegt nicht vor.

Die fraktursenkende Wirkung von Strontiumranelat wurde in zwei RCTs in einer Dosis von 2 g bei postmenopausalen Frauen mit einer manifesten Osteoporose getestet. In der SOTI-Studie fand sich bei einer Gabe von 2 g Strontiumranelat bei Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren über 3 Jahre eine 41%ige Senkung des vertebrealen Frakturrisikos im Vergleich zu Placebo (RR 0,59; 95%-KI 0,48–0,73). Die fraktursenkende Wirkung war bereits nach einem Jahr nachweisbar (Compston 2005; Meunier et al. 2004).

In der TROPOS-Studie war der primäre Endpunkt die Reduktion nichtvertebraler Frakturen (ausgenommen waren Frakturen des Schädels, des Gesichts, des Steißbeins, der Finger und Zehen sowie des Sprunggelenks, da nicht kausal mit Osteoporose in Zusammenhang stehend). Es fand sich bei älteren osteoporotischen Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 77 Jahren bei einer Gabe von 2 g Strontiumranelat über 3 Jahre ein Rückgang nichtvertebraler Frakturen um 16% gegenüber Placebo (RR 0,84; 95%-KI 0,70–0,99; absolute Frakturinzidenz 12,9% vs. 11,2%). In der Gesamtgruppe war die Reduktion der Hüftfrakturen nichtsignifikant (RR 0,85; 95%-KI 0,61–1,19). Bei der retrospektiven Analyse einer Hochrisikogruppe für Hüftfrakturen (n = 1977; Alter über 74 Jahre, T-Score am Schenkelhals ≤ -3 ; nicht den NHANES-Normwerten entsprechend) fand sich eine Reduktion des Hüftfrakturrisikos um 36% (RR 0,64; 95%-KI 0,41–0,99). Auch in der TROPOS-Studie fand sich ein Rückgang vertebrealer Frakturen um 39% (sekundärer Endpunkt, RR 0,61; 95%-KI 0,51–0,73).

Kombinierte und sequenzielle Therapie von Strontiumranelat mit anderen Osteoporose-Therapeutika

Es liegen keine Daten vor.

Strontiumranelat bei Männern

Es liegen keine Daten vor.

Unerwünschte Wirkungen

Unter Strontiumranelat fand sich im Vergleich zu Placebo eine höhere Rate an tiefen Beinvenenthrombosen (gesamte Inzidenz 0,7%; RR 1,42; 95%-KI 1,02–1,98), wobei die Nebenwirkung nicht auf Risikopatienten beschränkt war. Weitere Nebenwirkun-

gen in den bisherigen Studien waren transiente Übelkeit und Durchfälle (2,2%) sowie transiente asymptomatische CK-Anstiege (Meunier et al. 2004). Auch Kopfschmerzen und andere neurologische Symptome wurden vermehrt berichtet.

Anwendungsbeschränkungen

Wie bei den meisten Osteoporosetherapeutika ist über die Wirkung von Strontiumranelat bei prämenopausalen Frauen und Frauen mit einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nichts bekannt.

Compston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16 Suppl 1: S4–6.

► Review

Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Rocas A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060–6.

► Evidenzgrad 1++

Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis (SOTI). *N Engl J Med* 2004; 350(5): 459–68.

► Evidenzgrad 1++

Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of Early Postmenopausal Bone Loss by Strontium Ranelate: The Randomized, Two-Year, Double-Masked, Dose-Ranging, Placebo-Controlled PREVOS Trial. *Osteoporos Int* 2002; 13: 925–31.

► Evidenzgrad 1++

Reginster JY, et al. A new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 89–101.

► Review

Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: TROPOS STUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2816–22. Epub 2005 Feb 22.

► Evidenzgrad 1++

Pi M, Quarles LD. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 862–9.

5.4.5 Weitere Osteoporose-Medikamente

Außer den oben genannten Präparaten gibt es mehrere zusätzliche Osteoporose-Therapeutika, die zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen sind, deren Wirkung in Bezug auf eine Senkung von Wirbelkörperfrakturen aber mit einem niedrigeren Evidenzgrad (B–D) belegt ist, als dies bei den o. g. Medikamenten der Fall ist.

Zu diesen Präparaten zählen: Alfalcidol (B), Calcitonin (B), Etidronat (B), Fluoride (B) und Nandrolondecanoat (D).

Eine periphere Fraktursenkung ist für diese Präparate mit Ausnahme von Alfalcidol (hier Empfehlungsgrad B) nicht belegt. Indikationen für die Verordnung sind die Unverträglichkeit gegen Präparate des Empfehlungsgrades A oder die Patientenpräferenz (D).

Für einige der nachfolgenden Therapeutika liegt keine Zulassung zur Behandlung der Osteoporose vor. Für diese Therapeutika kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Ähnlich für die Substanzen im o. g. Kapitel 5.4.5 gibt es für die nachfolgenden Substanzen keine Belege dafür, dass ihre Wirksamkeit in Bezug auf Frakturen bei einer Subgruppe von Osteoporosepatienten gegenüber anderen Präparate in diesen Kapitel oder den in Kapitel 5.4.5 aufgeführten Substanzen überlegen wäre. Falls diese Substanzen im Rahmen einer Unverträglichkeit oder besonderen Patientenpräferenz eingesetzt werden, richtet sich die Auswahl primär nach den Nebenwirkungen, Zusatzwirkungen und möglichen Langzeitwirkungen dieser Substanzen.

Alfacalcidol

Alfacalcidol ist die 1-alpha-hydroxylierte Form von Hydroxycholecalciferol und zählt zu den aktiven Vitamin-D-Präparaten. Durch eine 25-Hydroxylierung in der Leber erfolgt die Umwandlung in aktives 1,25-Dihydroxyvitamin D₃.

Zulassung

Alfacalcidol ist zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose und bei einer Glucocorticoid-Therapie zugelassen.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad B für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Für Alfacalcidol liegt eine Metaanalyse vor, die eine Fraktursenkung peripherer (RR 0,34; 95%-KI 0,16–0,71) und von Wirbelkörperfrakturen (RR 0,53; 95%-KI 0,47–0,60) nahelegt (Richy et al. 2004). Allerdings sind die Fallzahlen der Patienten in den Einzelstudien klein und ein Vergleich zu genuinem Vitamin D fehlt (Gillespie et al. 2000).

In einer direkten dreijährigen randomisierten doppelblinden Head-to-Head-Studie zwischen 5 mg Alendronat und 1 µg Alfacalcidol bei 170 postmenopausalen japanischen Frauen mit einer manifesten Osteoporose fanden Kushida et al. (2004) eine kumulative vertebrale Frakturinzidenz von 7,8% in der Alendronat-Gruppe und von 18,8% in der Alfacalcidol-Gruppe (RR 0,41; 95%-KI 0,18–0,97).

Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000227.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. J Bone Miner Metab 2004; 22(5): 462–8.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15(4): 301–10.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Wirkung auf Stürze

Alfacalcidol führt auch bei 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Konzentrationen außerhalb eines Mangelbereichs zu einer Reduktion von Stürzen, möglicherweise bedingt durch eine Wirkung bei der Subgruppe der Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Empfehlungsgrad B).

Es gibt zwei RCTs, eine davon post-hoc, die zeigen, dass aktives Vitamin D₃ auch bei 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Spiegeln oberhalb des als insuffizient anzusehenden Bereichs von 20 µg/dl die Sturzrate vermindert (Dukas et al. 2004; Gallagher 2004). Die verminderte Bildung von aktivem Vitamin D bei einer Niereninsuffizienz könnte hierfür eine plausible Erklärung bieten (Dukas et al. 2005).

Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalmann B, Stähelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Ger Soc* 2004; 52(2): 230–6.

Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. Treatment with Alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005; 16: 198–203.

Gallagher JC. The effects of Calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89: 497–501.

Nebenwirkungen

Alfacalcidol kann in ca. 1 % der Fälle zu Erhöhungen des Serumkalziums führen.

Kontraindikationen

Alfacalcidol ist kontraindiziert bei einer Hyperkalzämie.

Calcitonin

Calcitonin wird als körpereigenes Hormon in der Schilddrüse gebildet. Es gehört zu den Antiresorptiva und hat eine rasche hemmende Wirkung auf die Aktivität der Osteoklasten. Für die Therapie der Osteoporose wird neben humanem Calcitonin das potentere Lachscaltonin verwandt.

Zulassung

Calcitonin ist in der parenteralen Form für die „Akuttherapie und Intervalltherapie“ einer Osteoporose zugelassen, in der nasalen Form zur Behandlung bzw. Prävention der postmenopausalen Osteoporose.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad B für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Cranney et al. (2002) beschreiben in einer Metaanalyse für den Zeitraum zwischen 1966 und 2000 für 30 RCTs Anstiege der Knochendichte an der LWS und am Radius bei wöchentlichen Dosen > 250 IU. Die Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen wird als unklar bezeichnet. Es wird hervorgehoben, dass das Poolen der Daten hier mit Skepsis gesehen werden muss, da die Ergebnisse der großen PROOF-Studie anders ausfallen als die Ergebnisse kleinerer Studien. Die sehr große Abbruchrate der PROOF-Studie von mehr als 50% wird hervorgehoben. Letztlich wird hervorgehoben, dass die Datenlage zu Calcitonin in allen Aspekten sehr unsicher ist.

Über die Wirkung auf den Knochenstoffwechsel hinaus besitzt Calcitonin eine analgetische Wirkung (Silverman u. Azria 2002).

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, Wells G, Adachi JJJ, Waldegger L, Guyatt G. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23: 540–51.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2002; 13(11): 858–67.

► Review

Nebenwirkungen

Häufige lokale Nebenwirkungen bei der nasalen Applikation sind eine Rhinitis und andere nasale Symptome. Bei der parenteralen Gabe kann es häufiger als bei der nasalen Gabe zu Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall kommen.

Kontraindikationen

Calcitonin ist bei einer Hypokalzämie kontraindiziert.

Clodronat**Zulassung**

Clodronat ist nicht zur Therapie der Osteoporose zugelassen.

Wirkung auf Frakturen

Clodronat wurde in verschiedenen Applikationsformen (intravenös, intramuskulär, oral), Applikationsfrequenzen (zyklisch und kontinuierlich) sowie Dosierungen bei postmenopausaler Osteoporose bzw. Osteopenie getestet.

Die meisten dieser Studien hatten allerdings nur den Anstieg der Knochendichte bzw. die Suppression von Knochenstoffwechselfparametern als Endpunkt (Giannini et al. 1996; Tsai et al. 1999). Eine Studie mit intramuskulärer Verabreichung von Clodronat wurde an postulierten Non-Respondern auf Alendronat durchgeführt, hier wurde ebenfalls nur die Knochendichte als Endpunkt erhoben (del Puente et al. 2000). In allen diesen Arbeiten ist die Fallzahl gering.

In 2 Studien wurden Frakturdaten erhoben: Eine ältere Arbeit (Filipponi et al. 1996) zeigt für 235 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose bei 4-jähriger Therapiedauer mit einem zyklischen parenteralen Therapieregime (200 mg Clodronat i.v. alle 3 Wochen) eine signifikante Reduktion der vertebralen Frakturinzidenz; allerdings liegt eine hauptsächliche Limitierung dieser Studie in der Auswahl der Kontrollgruppe, die im Rahmen einer retrospektiven Analyse erhoben wurde, sowie im Studiendesign (offene Studie).

Eine Arbeit von McCloskey et al. (2004) zeigt eine Reduktion des vertebralen Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen mit erniedrigter Knochendichte unabhängig von bereits bestehender Fraktur bei 3-jähriger Therapiedauer mit Clodronat kontinuierlich oral (je 400 mg zweimal täglich). Diese Studie ist die einzige, die in der Durchführungsqualität akzeptabel erscheint (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, ausreichende Fallzahl).

del Puente A, Scognamiglio A, Itto E, Ferrara G, Oriente P. Intramuscular clodronate in nonresponders to oral alendronate therapy for osteoporosis. *J Rheumatol* 2000; 27(8): 1980–3.

► Evidenzgrad 2– SIGN

Filipponi P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F, Boldrini S, Troiani S, Massoni C. Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial. *Bone* 1996; 18(2): 179–84.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Giannini S, D'Angelo A, Sartori L, Passeri G, Dalle Carbonare L, Crepaldi G. Continuous and cyclical clodronate therapies and bone density in postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1996; 88(3): 431–6.

► Evidenzgrad 1+ SIGN für Knochendichte

McCloskey E, Selby P, Davies M, Robinson J, Francis RM, Adams J, Kayan K, Beneton M, Jalava T, Pylkkanen L, Kenraali J, Aropuu S, Kanis JA. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 728–36.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Tsai KS, Hsu SH, Yang RS, Cheng WC, Chieng PU. The effectiveness of cyclic and continuous oral clodronate therapy on bone density and markers in osteopenic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(5): 384–8.

► Evidenzgrad 1+ SIGN für Knochendichte

Etidronat

Zulassung

Etidronat ist zur Prophylaxe und Therapie einer postmenopausalen Osteoporose zugelassen, sowie zur Prophylaxe einer kortikoidinduzierten Osteoporose. Die empfohlene Dosierung beträgt 400 mg pro Tag für 14 Tage, gefolgt von 500 mg Kalzium für 76 Tage.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad B für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

In einer Metaanalyse aus 13 RCTs bei Frauen mit einer postmenopausalen Osteoporose fanden Cranney et al. (2001) eine vertebrale Frakturreduktion mit einem relativen

Risiko von 0,63 (95%-KI 0,44–0,92). Eine Wirkung auf nichtvertebrale Frakturen war nicht nachweisbar (RR 0,99; 95%-KI 0,69–1,42).

Die Auswertungen beruhen auf kleineren Studien und auf Post-hoc-Analysen, sodass die fraktursenkende Wirkung auf Wirbelkörperfrakturen insgesamt weniger konsistent belegt ist als für die später entwickelten Bisphosphonate. Eine vergleichende Studie von ausreichender Fallzahl zum Vergleich von Etidronat mit Alendronat oder Risédronat liegt in Bezug auf Frakturen nicht vor.

Nebenwirkungen

Etidronat kann dosisabhängig zu einer Mineralisationshemmung führen. Gastrointestinale Beschwerden können auftreten, sind aber eher selten. Bei Patienten mit einer Diarrhö kann es zu einer Verstärkung des Durchfalls kommen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind eine Osteomalazie, schwere Nierenfunktionsstörungen und Patienten mit einer Enterokolitis.

Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G; Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12(2): 140–51.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Fluoride

Zulassung

Fluoride sind zur Therapie primärer Osteoporosen zugelassen.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad B für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Die Frakturstudien zu Fluoridpräparaten zeigen eine widersprüchliche Datenlage für alle Frakturstellen (Haguenauer et al. 2000). Insgesamt können aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen, den unterschiedlichen Interventionen und der sehr variablen Studiendauer keine eindeutigen Aussagen zur Fluorid-Behandlung für ältere Osteoporosepatienten getroffen werden. Ein einzelner RCT mit kleiner Fallzahl, aber sonst guter Qualität, hat einen protektiven Effekt von niedrig dosiertem Natrium-Monofluorophosphat (2×76 mg/d p.o.) im Hinblick auf die Entstehung radiographisch erfasster, osteoporotischer Wirbelfrakturen demonstriert. Allerdings hatten einige wenige Frauen eingangs Wirbelfrakturen. Eine stratifizierte Auswertung war nicht möglich.

Nebenwirkungen

In mehreren RCTs wurde ein vermehrtes Auftreten peripherer Frakturen unter Natriumfluorid im Vergleich zu Placebo beschrieben. Gastrointestinale Unverträglichkeit, Gelenkschmerzen und -schwellungen sind in den verschiedenen RCTs beobachtet worden.

Kontraindikationen

Kontraindikationen für eine Therapie mit Natriumfluorid oder Natrium-Monofluorophosphat sind Osteomalazie und schwere Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion.

Haguenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000; 11(9): 727–38.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Nandrolondecanoat

Zulassung

Nandrolondecanoat ist zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Wirkung auf Frakturen

Empfehlungsgrad D für die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen bei älteren postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose.

Es gibt mehrere Studien, die eine positive Wirkung von Nandrolondecanoat auf die Knochendichte bei älteren Frauen (Erdsieck et al. 1994; Gennari et al. 1989) und Männern (Hamdy et al. 1998) gezeigt haben (Geusens 1995). Bis zum Abschluss des Suchzeitraums lagen keine Frakturdaten vor.

Nebenwirkungen

In seltenen Fällen (< 1 %) kann es zu einer Cholestase und zu einer Induktion benignen und malignen Lebertumoren kommen. Bei Frauen ist mit virilisierenden Wirkungen zu rechnen.

Kontraindikationen

Nandrolondecanoat ist kontraindiziert bei der Osteoporose jüngerer postmenopausaler Frauen, Leberfunktionsstörungen, Prostataadenom und bei einer Hyperkalzämie bei ossären Metastasen.

Erdsieck RJ, Pols HA, van Kuijk C, Birkenhager-Frenkel DH, Zeelenberg J, Kooy PP, Mulder P, Birkenhager JC. Course of bone mass during and after hormonal replacement therapy with and without addition of nandrolone decanoate. *J Bone Miner Res* 1994; 9(2): 277–83.

► Evidenzgrad 1– SIGN für Knochendichte

Gennari C, Agnusdei D, Gonnelli S, Nardi P. Effects of nandrolone decanoate therapy on bone mass and calcium metabolism in women with established postmenopausal osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *Maturitas* 1989; 11(3): 187–97.

► Evidenzgrad 1+ SIGN für Knochendichte

Geusens P. Nandrolone decanoate: pharmacological properties and therapeutic use in osteoporosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14 Suppl 3: 32–9.

► Review

Hamdy RC, Moore SW, Whalen KE, Landy C. Nandrolone decanoate for men with osteoporosis. *Am J Ther* 1998; 5(2): 89–95.

► Evidenzgrad 1+ für Knochendichte

Pamidronat

Pamidronat ist ein onkologisch (Skelettmetastasen, Hyperkalzämie) und in der Therapie seltener Skeletterkrankungen und des Morbus Paget eingesetztes intravenös applizierbares Bisphosphonat. Es wurde in den vergangenen Jahren auch in der Therapie der Osteoporose in der Praxis häufig dann eingesetzt, wenn es nach Beginn einer Therapie mit einem oralen Bisphosphonat zu einer (kausal oder nichtkausal attributablen) gastrointestinalen Unverträglichkeit gekommen war.

Zulassung

Es besteht keine Zulassung zur Therapie der Osteoporose.

Wirkung

Intravenöse Gaben von Pamidronat in Dosen von 30 mg sind in Bezug auf die Zunahme der Knochendichte Alendronat und Risedronat ebenbürtig (Reid et al. 1994; Thiebaud et al. 1994). Frakturdaten für die i.v. Applikation beschränken sich auf Fallserien (Heijckmann et al. 2002). Für eine orale Medikation von 150 mg Pamidronat täglich liegt eine kleine RCT bei Männern und Frauen mit einer manifesten Osteoporose vor, die nach 3 bzw. 5 Jahren eine signifikante vertebrale Fraktursenkung zeigt (Brumsen et al. 2002).

Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, McCloskey EV, Netelenbos JC, Pauwels EK, Roos JC, Valentijn RM, Zwinderman AH. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1057–64.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

Heijckmann AC, Juttman JR, Wolffenbuttel BH. Intravenous pamidronate compared with oral alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Neth J Med* 2002; 60(8): 315–9.

► Evidenzgrad 3 SIGN

Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6): 1595–9.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Thiebaud D, Burckhardt P, Melchior J, Eckert P, Jacquet AF, Schnyder P, Gobelet C. Two years effectiveness of intravenous pamidronate versus oral fluoride for osteoporosis occurring in the menopause. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 76–83.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Testosteron

Empfehlungsgrad B für die Verminderung von Frakturen bei hypogonaden Männern (Serumtestosterone < 200 ng/dl).

Bei Verminderungen der Testosteronkonzentration älterer Männer kann für Testosteronkonzentrationen > 200 ng/dl derzeit keine abschließende Empfehlung gegeben werden (Empfehlungsgrad D).

Niedrige Testosteronspiegel sind häufig bei älteren Männern und in Fall-Kontroll-Studien mit einer erhöhten Frakturrate verbunden (Leifke et al. 2005). Auch eine Orchidektomie (Melton et al. 2003) oder andere Formen der Androgen-deprivierenden

Therapie beim Prostatakarzinom (Krupski et al. 2004; Shahinian et al. 2005) sind mit einer erhöhten Frakturrate verbunden.

Testosteron hat einen positiven Einfluss auf die Knochenmasse (Amory et al. 2004). Snyder et al. (1999) haben 108 Männer älter als 65 Jahre randomisiert, entweder ein Testosteronpflaster für 3 Jahre zu applizieren oder eine Placebopflaster. Je niedriger der Ausgangstestosteronwert war, desto größer war der Gewinn an Knochendichte an der Lendenwirbelsäule. Während Männer mit Testosteronspiegeln > 400 ng/dl keinen signifikanten Effekt zeigten, fand sich bei Männern unterhalb dieser Konzentration eine konzentrationsabhängige Zunahme der Knochendichte bis zu 8% bei den deutlich hypogonaden Männern.

Es ist aber ungewiss, welche Bedeutung dieser altersassoziierte Abfall der Testosteronspiegel bei der Entstehung einer Osteoporose hat. Derzeit gibt es keine RCTs, die eine fraktursenkende Wirkung von Testosteron bei älteren Männern mit einer Osteoporose und niedrigen Testosteronspiegeln untersucht haben. Auch sind die Langzeitdaten bezüglich möglicher kardiovaskulärer Risiken und Prostatakrebses spärlich. Bis zum Vorliegen weiterer Studien sollte die Gabe von Testosteron deshalb den Männern mit einer Osteoporose vorbehalten bleiben, bei denen ein symptomatischer Hypogonadismus besteht mit Testosteronwerten, die unter 200 ng/dl liegen (Bauer u. Orwoll 2002; Snyder 2004).

Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2): 503–10.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Bauer DC, Orwoll E. LETTER Quality Indicators for Management of Osteoporosis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 621–2.

► Review

Krupski TL, Smith MR, Chan Lee W, Pashos CL, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Litwin MS. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 2004; 101(3): 541–9.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Leifke E, Wichers C, Gorennoi V, Lucke P, von Zur Muhlen A, Brabant G. Low serum levels of testosterone in men with minimal traumatic hip fractures. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2005; 113(4): 208–13.

► Evidenzgrad 4 Oxford

Melton LJ 3rd, Alothman KI, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Zincke H. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003; 169(5): 1747–50.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(2): 154–64.

► Evidenzgrad 2+ SIGN

Snyder PJ. N Hypogonadism in elderly men – what to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 2004; 350: 440–2.

Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Homes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG Jr, Strom BL. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966–72.

► Evidenzgrad 1++ für Knochendichte

Zoledronat

Zoledronat ist ein intravenös appliziertes Bisphosphonat, das sich durch eine lange Wirkungsdauer auszeichnet.

Die Darreichungsform Zoledronat 4 mg ist zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen und zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie zugelassen. Die Darreichungsform Zoledronat 5mg ist seit April 2005 zur Behandlung des Morbus Paget des Knochens zugelassen.

Zulassung

Es besteht zurzeit keine Zulassung zur Therapie der Osteoporose.

Wirkung

Zoledronat in Konzentrationen von 0,25 mg, 0,5 mg oder 1 mg in 3 monatlichen Abständen oder einmalig (4 mg) i.v. oder zweimal jährlich 2 mg i.v. führt bei postmenopausalen Frauen mit erniedrigter BMD in allen beschriebenen Dosierungen nach einem Jahr zu einem Anstieg der Knochendichte an der LWS um 4–5% und am Schenkelhals um 3–3,5% gegenüber Placebo. Die in der Studie gemessenen biochemischen Marker waren über den gesamten Zeitraum dosisabhängig supprimiert. Als Nebenwirkung traten Muskelschmerzen und Fieber auf, führte aber nicht zu einer höheren Abbruchrate als unter Placebo (Reid et al. 2002).

Frakturdaten sind nicht publiziert. Klinische Studien, die den Einsatz von Zoledronat bei Patienten mit osteoporotischen Frakturen prüfen, werden zurzeit durchgeführt (Colon-Emeric et al. 2004).

Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J, Adachi J, Rosario-Jansen T, Meisenbrink P, Horowitz ZD, Lyles KW; HORIZON Recurrent Fracture Trial. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(6): 903–10.

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653–61.

► Evidenzgrad 1++ für Knochendichte SIGN

5.4.6 Andere diskutierte medikamentöse Möglichkeiten zur Reduktion des Frakturrisikos

Es gibt derzeit keine überzeugenden Belege für eine fraktursenkende Wirkung von Statinen und Phytoöstrogenen (Empfehlungsgrad D).

Zur Wirksamkeit von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) und Thiazid-Diuretika liegen bislang keine Daten aus RCTs mit dem klinischen Endpunkt Fraktur vor. Daten aus Beobachtungsstudien sind bezüglich eines protektiven Effekts auf das Frakturrisiko für Thiazid-Diuretika relativ konsistent, für Statine dagegen widersprüchlich (Bauer et al. 2004). Ein protektiver Effekt von Thiazid-Diuretika auf die Knochendichte ist durch Ergebnisse eines RCT guter Qualität belegt.

Ein knochenprotektiver Effekt von Ipriflavon, einem synthetischen Isoflavon, auf den Erhalt der Knochendichte oder die Reduktion des Frakturrisikos ist auf der Basis von zellbiologischen, tierexperimentellen und klinischen Beobachtungsstudien postuliert worden. Der bislang einzige RCT bei postmenopausalen Frauen mit niedriger Knochendichte zeigte keine Wirksamkeit hinsichtlich des Erhalts der Knochendichte oder der Reduktion des Risikos von Wirbelfrakturen (Alexandersen et al. 2001).

Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, Gennari C, Reginster JY; Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(11): 1482–8.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE, van der Klift M, Pols HA. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164(2): 146–52.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

5.4.7 Kombinationstherapie

Es gibt mehrere Studien, die bei postmenopausalen Frauen einen vermehrten Zuwachs der Knochendichte durch eine Kombination aus zwei antiresorptiven Substanzen berichten. Für Männer gibt es keine Daten. Rückschlüsse auf Frakturraten lassen sich mangels Daten und der problematischen Assoziation von Fraktursenkung und Knochendichteveränderungen derzeit nicht ziehen. Eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie kann deshalb zurzeit nicht ausgesprochen werden. Eine Ausnahme mag eine niedrigdosierte Hormontherapie wegen postmenopausaler Beschwerden sein, von der auszugehen ist, dass sie keine volle Wirksamkeit auf den Knochstoffwechsel hat. In diesem Fall ist eine Kombination mit einem spezifischen Osteoporosepräparat vertretbar (D).

Studien zur additiven Wirkung von Bisphosphonaten und einer postmenopausalen Östrogentherapie in Bezug auf die Zunahme der Knochendichte und die Hemmung des Knochenumbaus sind inkonsistent. In zwei RCTs fand sich ein additiver Effekt (Greenspan et al. 2003; Palomba et al. 2002), in einer Studie fand sich kein additiver Effekt (Evio et al. 2004).

Es gibt eine RCT, die einen vermehrten, aber weniger als additiven Effekt einer Kombination aus Alendronat und Raloxifen auf die Knochendichte und den Knochenumbau bei postmenopausalen Frauen zeigt (Johnell et al. 2002).

Es gibt eine RCT, die einen vermehrten Effekt einer Kombination aus Alfacalcidol und einer Hormontherapie auf die Knochendichte und den Knochenumbau bei postmenopausalen Frauen zeigt (Gutteridge et al. 2003).

PTH (1-84) und Alendronat haben keine additive Wirkung auf die Knochendichte (Black et al. 2003; Finkelstein et al. 2003). Das Gleiche gilt für PTH (1-34) und Calcitonin (Hodsman et al 1997). Bei einer Kombination aus einer Hormontherapie und Teriparatid kommt es durch die zusätzliche Teriparatidgabe aber zu einem höheren Anstieg der Knochendichte als mit einer Hormontherapie alleine (Cosman et al. 2001; Lindsay et al. 1997).

Es gibt eine Studie, die die zusätzliche Wirkung von PTH (1-34) auf die Frakturrate bei postmenopausalen Frauen mit einer Hormontherapie geprüft hat. Im Verlauf von 3 Jahren kam es nur in der HAT-Gruppe, nicht aber in der PTH und HAT-Gruppe zu Frakturen mit über 20% Höhenminderung. Die Zahl der Frauen in dieser Studie ist aber zu klein, um Rückschlüsse zu ziehen (Cosman et al. 2001).

Zusammenfassend gibt es einige Studien, die bei postmenopausalen Frauen einen Mehreffekt einer Kombinationstherapie aus zwei Antiresorptiva oder einem Antiresorptivum und einer anabol wirkenden Substanz auf die Knochendichte zeigen (Metaanalyse: Compston u. Watts 2002). Da die Veränderungen der Knochendichte der Einzelsubstanzen nur schwach mit der Fraktursenkung assoziiert sind, lassen sich ohne Frakturdaten aber nur sehr begrenzte Rückschlüsse aus diesen Daten ziehen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist derzeit unklar, zumal Fragen der gehäuften Nebenwirkungen, der verminderten Compliance und der Kosten nicht geklärt sind. Eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie kann deshalb derzeit nicht ausgesprochen werden.

Eine Ausnahme mag eine niedrigdosierte Hormontherapie wegen postmenopausaler Beschwerden sein, von der auszugehen ist, dass sie keine volle Wirksamkeit auf den Knochstoffwechsel hat. In diesem Fall ist eine Kombination mit einem spezifischen Osteoporosepräparat vertretbar.

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garner P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13): 1207–15. Epub 2003 Sep 20.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(5): 565–9.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte (Metaanalyse)

Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16(5): 925–31.

► Evidenzgrad 1++ für Knochendichte; 1– für Frakturen

Evio S, Tiitinen A, Laitinen K, Ylikorkala O, Valimäki MJ. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 626–31.

► Evidenzgrad 1++ SIGN

Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13): 1216–26. Epub 2003 Sep 20.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(19): 2525–33.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Gutteridge DH, Holzher ML, Retallack RW, Price RI, Will RK, Dhaliwal SS, Faulkner DL, Stewart GO, Stuckey BG, Prince RL, Criddle RA, Drury PJ, Tran L, Bhagat CI, Kent GN, Jamrozik K. A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: benefit of the combination on total body and hip density. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(1): 33–43.

► Evidenzgrad 1- SIGN für Knochendichte

Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, Taves DH, Drost D. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 620–8.

► Evidenzgrad 1++ für Knochendichte

Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 985–92.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350(9077): 550–5.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

Palomba S, Orio F Jr, Colao A, di Carlo C, Sena T, Lombardi G, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1502–8.

► Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte

5.4.8 Sequenzielle Therapie

Es liegen ungenügende Erfahrungen in Bezug auf eine Fraktursenkung vor.

Es gibt einzelne Untersuchungen zur sequenziellen Therapie von Alendronat und Teriparatid und von Raloxifen und Teriparatid in Bezug auf die Knochendichte und den Knochenumbau (Ettinger et al. 2004) (s. Kap. 5.4.4.4). Frakturdaten gibt es nicht. Eine Empfehlung kann nicht ausgesprochen werden.

Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential Effects of Teriparatide on BMD After Treatment With Raloxifene or Alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 745–51.

► Evidenzgrad 1++ für Knochendichte

5.4.9 Therapiedauer

Von behebbaren, überwiegend monokausalen Ursachen einer sekundären Osteoporose abgesehen, ist die Osteoporose eine chronische Erkrankung. Die Therapiedauer sollte deshalb mindestens 3–5 Jahre betragen. Dies ist die minimale Zeitspanne, in der Aussagen zur fraktursenkenden Wirkung der Medikamente sicher getroffen werden können (A). Danach sollte der Patient erneut evaluiert werden. Die derzeitigen Behandlungskonzepte reichen von einer vorübergehenden Therapiepause bis zu einer Dauertherapie bei einem bleibend erhöhten Frakturrisiko (D). Teriparatid ist nur zu einer Behandlung für 18 Monate zugelassen.

Die Dauer der Medikamenteneinnahme sollte prinzipiell auf den Zeitraum begrenzt werden, für den ein hohes Frakturrisiko besteht. Für den Fall einer umschriebenen externen Risikoexposition wie z. B. bei einer Glucocorticoid-Einnahme ist dies der Zeitraum der Einnahme und der angrenzenden Monate. Für die Mehrzahl der Osteoporoseformen, bei denen sich keine Faktoren finden lassen, die das Gesamtfrakturrisiko entscheidend modifizieren, würde dies prinzipiell eine lebenslange Einnahme dieser

Medikamente bedeuten, es sei denn, die spezifische Medikation hätte einen nachhaltigen fraktursenkenden Effekt über den Einnahmezeitpunkt hinaus. Sowohl die Frage der nachhaltigen Wirkung dieser Medikamente auf Frakturen über den Einnahmezeitpunkt hinaus als auch die Frage möglicher Langzeitnebenwirkungen oder eines Verlusts der Wirkung ist aber derzeit ungeklärt. Bis zum Beweis des Gegenteils ist hier in Analogie zu den Östrogendaten (s. Kap. 4.1) nicht von einer über Jahre nachhaltigen Wirkung auszugehen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die fraktursenkende Wirkung bei **kontinuierlicher Einnahme** für die Bisphosphonate über mehr als 3 Jahre für Risedronat bis zu 7 Jahre belegt (McClung et al. 2004; Mellstrom et al. 2004), für Raloxifen, Strontiumranelat und Teriparatid für 3 Jahre. Eine Zulassungsbegrenzung der Anwendungsdauer besteht derzeit nur für Teriparatid. Hier ist die Anwendung auf 18 Monate begrenzt. Daten zu Frakturen nach Beendigung einer Therapie liegen nicht vor.

Zu Alendronat gibt es eine 10-Jahres-Verlaufsbeobachtung. Die Studie ist in Bezug auf Langzeitfrakturrate und Langzeitsicherheit zu klein, um verlässliche Daten zu liefern. Eine wichtige Beobachtung dieser Studie war, dass offensichtlich eine Residualwirkung von Alendronat auch noch 5 Jahre nach Absetzen der Medikation vorhanden zu sein scheint (Bone et al. 2004).

Risiken und Nutzen einer längeren Behandlung müssen weiter untersucht werden. Hier besteht dringender Forschungsbedarf.

Aufgrund dieser Datenlage ist die Arbeitsgruppe der Meinung, dass in Abhängigkeit von dem eingesetzten Präparat eine Behandlungsdauer **für die Mindestzeit der belegten fraktursenkenden Wirkung** kontinuierlich erfolgen sollte.

Mangels vorliegender Daten gibt es in der Arbeitsgruppe unterschiedliche Ansichten über die Fortsetzung einer Therapie nach der dokumentierten Zeitspanne der Fraktursenkung. Einigkeit herrscht darin, dass zu diesem Zeitpunkt das aktuelle Frakturrisiko nochmals evaluiert werden sollte.

Bei einem weiterhin unverändert hohen Frakturrisiko reicht die Spanne der möglichen Empfehlungen von einer Pausierung der Medikamente bis hin zu einer Dauereinnahme. Auf die unklaren Langzeitriskien einer medikamentösen Osteoporosetherapie soll dabei hingewiesen werden. Bei der Pausierung sollte umgekehrt auf die Möglichkeit eines Anstiegs des Gesamtfrakturrisikos auf das Ausgangsniveau oder aufgrund der Alterszunahme eines höheren Niveaus hingewiesen werden.

Bezüglich einer längerfristigen Anwendung aller Osteoporosetherapeutika besteht dringender Forschungsbedarf.

Wichtig ist eine frühzeitige Einleitung einer medikamentösen Therapie im Anschluss an eine osteoporotische Fraktur, da die Inzidenz neuer Frakturen unmittelbar im Anschluss an eine frische Fraktur deutlich erhöht ist und durch eine medikamentöse Therapie innerhalb von 6–12 Monaten reduziert werden kann (Johnell et al. 2004).

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1189–99.

► Evidenzgrad 1+ für Knochendichte

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, de Laet C, Jonsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 175–9.

► Evidenzgrad 2b Oxford

McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M, Mantz AM, Yates J, Ross PD, Santora AC 2nd. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 4879–85.

► Evidenzgrad 1+ für Knochendichte

Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(6): 462–8.

► Evidenzgrad 1+ SIGN

6 Kontrollen

Verlaufskontrollen bei Patienten ohne medikamentöse Therapie

Patienten mit einem in der Basisuntersuchung mäßig erhöhten Risiko sollten bezüglich der Umsetzung der Basismaßnahmen, der Risikofaktoren und der zukünftigen Entwicklung des Frakturrisikos in Intervallen reevaluiert werden, die dem jeweiligen Risiko angemessen sind. Da über die Messfehlergrenze hinausgehende Abnahmen der Knochendichte vor Ablauf von 2 Jahren selten sind, werden Kontrolluntersuchungen der Knochendichte in der Regel nicht vor Ablauf eines Zeitraums von 2 Jahren empfohlen (B).

Eine dokumentierte Größenabnahme seit der letzten Untersuchung von mehr als 2 cm oder akute Rückenschmerzen können Hinweise für neue Frakturen sein. In diesen Fällen wird eine radiologische Abklärung empfohlen (D).

Bei Auffälligkeiten im Basislabor oder bei einem begründeten Verdacht auf Änderungen im Basislabor sollten entsprechende Laborkontrollen erfolgen (D).

Verlaufskontrollen bei Patienten unter einer medikamentösen Therapie

Nach Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie werden klinische Untersuchungen in anfangs 3- bis 6-monatlichen Abständen und später 6- bis 12-monatlichen Abständen empfohlen. Ziele sind die Erfassung von Schmerzen, Funktionalität, Risikofaktoren, Umsetzung der Basismaßnahmen, Gewicht und Größe (D). Zur Abschätzung des medikamentösen Therapieerfolges sind Knochendichtemesungen nur bedingt tauglich (B). Ein Nichtanstieg der Knochendichte unter einer antiresorptiven Medikation ist kein Hinweis für eine verminderte fraktursenkende Wirkung (B).

Es gibt derzeit keine evaluierten Kriterien für ein medikamentöses Therapieversagen. Ein Therapieversagen ist aber zu vermuten bei

- einem Abfall der Knochendichte im Verlauf über die populationsbezogene Messfehlergrenze hinaus (D),
- einer Frakturrate, die in Abhängigkeit von der absoluten Frakturrate deutlich über der zu erwartenden Senkung der Frakturrate unter einer Therapie liegt (D).

Biochemische Parameter des Knochenumbaus geben unter Studienbedingungen prognostische Hinweise für das Ausmaß der fraktursenkenden Wirkung einer antiresorptiven Medikation (B). Für den Einsatz im Praxisalltag sind diese Parameter noch nicht ausreichend standardisiert und evaluiert.

Während sich Kapitel 4 mit der **Erstuntersuchung** von Personen mit einem hohen Frakturrisiko beschäftigt, geht dieses Kapitel auf die **Verlaufsuntersuchungen** von Personen ein, bei denen ein hohes Frakturrisiko vorbeschrieben ist.

6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Was soll überprüft werden?

In Abhängigkeit von der individuellen Situation sind bei Patienten mit einem hohen Frakturrisiko 3- bis 12-monatige klinische Kontrollen empfehlenswert. Im Wesentlichen sollten die wichtigsten Aspekte der Erstuntersuchung überprüft werden. Ziel der Therapiekontrollen ist die Überprüfung und ggf. Modifikation der Umsetzung der nichtpharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen inklusive der Überprüfung und Anpassung der Schmerzmedikation und die regelmäßige Erfassung der wichtigsten Frakturrisiken. Neben der Anamnese sollten Körpergröße und Gewicht erfasst werden sowie Tests für Muskelkraft und Muskelkoordination durchgeführt werden. Gegebenenfalls bietet sich auch ein vollständiges geriatrisches Assessment an (Hör- und Sehdefizite, kognitiv-emotionale Funktion, Depression, Demenz).

Gut dokumentierte Größenabnahmen im Therapieverlauf von mehr als 2 cm haben eine Sensitivität von 30 % für die Erfassung neuer Frakturen. Umgekehrt ist der negative prädiktive Wert für neue Frakturen bei einem Größenverlust ≤ 2 cm 85 %. Diese Abnahme liegt auch im Bereich der Messgenauigkeit. Ein Größenverlust > 3 cm mit einer Spezifität von 96,9 % und einem positiv prädiktiven Wert von 63 % ist mit einer neuen Sinterungsfraktur verbunden (Siminoski et al. 2005).

Studien zum Einfluss von Kontrolluntersuchungen auf die Frakturrate liegen allerdings nicht vor. Hier besteht Forschungsbedarf.

Wie kann die Compliance gefördert werden?

Die Langzeit-Compliance bezüglich medikamentöser und nichtmedikamentöser Maßnahmen ist auch bei der Therapie der Osteoporose einer der wichtigsten Aspekte der Langzeitbehandlung. In einer französischen Studie betrug die Compliance postmenopausaler Frauen für ein häusliches Übungsprogramm nach 18 Monaten nur noch 18 % (Mayoux-Benhamou et al. 2005). In einer amerikanischen Studie lag die medikamentöse Compliance nach einem Jahr für verschiedene Osteoporosemedikamente bei 25 % (McCombs et al. 2004). In einer Untersuchung aus Israel nahmen 20 % der Patienten nach 6 Monaten ihre Osteoporosemedikamente nicht mehr ein (Segal et al. 2003). In einer kanadischen Untersuchung hatten Patienten mit einer Osteoporose mit einer guten medikamentösen Compliance auch nach Adjustierung für mögliche Confounder ein 16 % niedrigeres Frakturrisiko als Patienten mit einer schlechten Compliance (Caro et al. 2004).

Regelmäßige Therapiegespräche oder die Messung von Knochenumbauparametern konnten in einer Studie aus Großbritannien die Therapieadhärenz nach einem Jahr um 50 % verbessern. Eine Überlegenheit der Kontrolle der Messung von Umbaumarkern gegenüber dem reinen Monitoring hat sich in dieser Studie nicht gezeigt (Clowes et al. 2004). Auf die Problematik der derzeit verfügbaren messtechnischen Instrumente zum Therapiemonitoring gehen die Kapitel 6.3 und 6.5 näher ein. Eine abschließende Empfehlung zum Einsatz von Surrogatparametern zum Monitoring zur Verbesserung der Langzeit-Compliance kann anhand der derzeitigen Datenlage nicht gegeben werden.

- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004; 15(12): 1003–8. Epub 2004 May 27.
 ► Evidenzgrad 2b Oxford
- Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1117–23.
 ► Evidenzgrad 1b Oxford
- Mayoux-Benhamou MA, Roux C, Perraud A, Fermanian J, Rahali-Kachloul H, Revel M. Predictors of compliance with a home-based exercise program added to usual medical care in preventing postmenopausal osteoporosis: an 18-month prospective study. *Osteoporos Int* 2005; 16(3): 325–31. Epub 2004 Jul 29.
 ► Evidenzgrad 3b Oxford
- McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004; 48(3): 271–87.
 ► Evidenzgrad 2b Oxford
- Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc J* 2003; 5(12): 859–62.
 ► Evidenzgrad 3b Oxford
- Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, Hodsman A, Josse RG, Kendler D, Olshynski WP, Ste Marie LG, Eastell R. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16(4): 403–10. Epub 2004 Aug 11
 ► Evidenzgrad 1b Oxford

6.2 Basislabor

Eine Wiederholung des Basislabors sollte mit Ausnahme der Eiweißelektrophorese in regelmäßigen Abständen von 1–2 Jahren erfolgen, um während des Verlaufs neu aufgetretene oder aggravierte sekundäre Komponenten der Osteoporose rechtzeitig zu erkennen. Laborkontrollen im Verlauf sind auch dann notwendig, wenn sich bei der Erstuntersuchung handlungsrelevante Laborbefunde gezeigt haben. In diesen Fällen erfolgt die Kontrolle je nach individueller Situation frühzeitig (Empfehlungsgrad D).

Das Basislabor der Erstuntersuchung besteht aus BSG oder CRP, Blutbild, Serumkalzium, Serumphosphat, Kreatinin, der alkalischen Serumphosphatase und der γ -GT, TSH und der Eiweißelektrophorese.

Während es unwahrscheinlich ist, dass sich der Befund der Eiweißelektrophorese in kurzer Zeit im Hinblick auf das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie grundlegend ändert, sind kurz- bis mittelfristige Änderungen der anderen Laborparameter bzw. zugrunde liegender Erkrankungen durchaus realistisch. So kann eine Osteomalazie innerhalb weniger Monate neu auftreten und sich durch Veränderungen der AP, des Phosphats oder des Serumkalziums bemerkbar machen, auch Änderungen des Kreatinins durch Medikamente oder Komorbiditäten sind innerhalb von einigen Monaten möglich. Das gilt auch für CRP und das TSH. Durch eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung oder eine Komedikation anderer Medikamente kann selten eine grenzgradige Hyperkalzämie, die vorher kompensiert war, „demaskiert“ werden. Es ist daher sinnvoll, das Basislabor in regelmäßigen Abständen bei Personen mit einem hohen Frakturrisiko zu wiederholen oder sich nach entsprechenden Vorbefunden aus anderen Untersuchungen zu erkundigen, um behebbare Risikofaktoren oder

nötige Therapieänderungen nicht zu übersehen. Als Zeitintervall sind je nach klinischer Situation in der Regel 12–24 Monate ausreichend.

Bei Auffälligkeiten im klinischen Befund oder im Basislabor, die auf eine sekundäre Osteoporose oder andere relevante Grunderkrankungen hinweisen, sollten die weitere Diagnostik, Therapie und Kontrollen störungsspezifisch erfolgen, ggf. in Kooperation mit dem jeweiligen Fach-Spezialisten.

Eine Kontrolle der Laborwerte empfiehlt sich explizit dann, wenn es bei der Erstuntersuchung zu Auffälligkeiten gekommen ist. In dieser Situation sind frühzeitige Kontrollen im Abstand von wenigen Wochen bis Monaten zur Erstuntersuchung meistens indiziert.

Bei einem niedrigen TSH-Wert unter einer L-Thyroxin-Medikation bei der ersten Kontrolle wird man z. B. bei der Kontrolluntersuchung überprüfen, ob der TSH-Wert nach Dosisreduktion im Zielbereich liegt (TSH 0,5–1,0 mU/l). Bei einer osteomalazischen Komponente bei der Erstuntersuchung wird man anhand von Serumkalzium, Serumphosphat, Urinkalzium, der alkalischen Phosphatase und ggf. PTH den Therapieerfolg überprüfen. Auch hier sollte eventuell ein Spezialist in die Kontrollen einbezogen werden.

Studien, die explizit das Nutzen-Kosten-Verhältnis derartiger Kontrollen untersucht haben, gibt es derzeit nicht.

6.3 Kontrolluntersuchungen der Knochendichte

Die Intervalle der Kontrolluntersuchungen der Knochendichte ohne eine medikamentöse Therapie sind vom Ausgangsbefund abhängig. Mit Ausnahme der frühen Postmenopause ist eine relevante Knochendichteerniedrigung bei positiven T-Werten in der Erstuntersuchung an allen Messorten im Verlauf von 10–15 Jahren nicht zu erwarten (Empfehlungsgrad C).

Abstände der Kontrollmessungen unterhalb von 2 Jahren liegen in den meisten Fällen im Messfehlerbereich der zu erwartenden Knochendichteänderungen und werden deshalb, von begründeten Ausnahmen abgesehen, nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B).

Änderungen der Knochendichte im Verlauf unter einer medikamentösen Therapie sind nur bedingt tauglich für die Beurteilung einer medikamentösen Wirksamkeit. Für Alendronat, Risedronat und Raloxifen besteht kein oder nur ein geringer Zusammenhang zwischen der Zunahme der Knochendichte und der fraktursenkenden Wirkung dieser Medikamente (Empfehlungsgrad B).

Für Strontiumranelat und Teriparatid liegen derzeit keine publizierten Angaben zum Verhältnis von Knochendichteverlauf und Frakturrate vor.

Zur Beurteilung der Indikation bei Beginn einer medikamentösen Therapie

Bei allen Risikopersonen, bei denen die Entscheidung für oder gegen den Einsatz einer spezifischen Pharmakotherapie aus Gründen des Gesamtfakturrisikos oder der Frage der therapeutischen Effizienz einer Pharmakotherapie von der Knochendichtemessung abhängt, sind Wiederholungsmessungen der Knochendichte sinnvoll. Besteht der begründete Verdacht auf rapide Änderungen der Knochendichte (Beginn einer

Glucocorticoid-Therapie, frühe Postmenopause), sind Wiederholungsmessungen nach einem Jahr und in besonderen Fällen auch nach 6 Monaten begründet, um einen raschen Knochenverlust nicht zu übersehen. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten sind Änderungen der Knochendichte aber vor einem Ablauf von 2 Jahren nicht sinnvoll, da die biologische Messfehlergrenze mit ca. 5 % größer ist als die zu erwartende Änderung der Knochendichte im Verlauf.

Die Intervalle der Kontrolluntersuchung bei einem initialen Knochendichtebefund, der noch kein deutlich erhöhtes Gesamtfrakturrisiko anzeigt, richten sich nach dem zu erwartenden Knochenmassenverlust in den Folgejahren.

In der frühen Postmenopause kommt es in der DXA-Messung an der LWS zu jährlichen Verlusten um 1,5–3 %, in den späteren Jahren zu jährlichen Abnahmen von < 1 %, wobei Messartefakte einen niedrigeren Verlust vortäuschen können. In der DOPS-Studie hatten weniger als 15 % der Frauen mit einem positiven T-Wert in der Peri- und frühen Postmenopause einen T-Wert von –1 im Verlauf von 5 Jahren an allen Messorten (Abrahamsen et al. 2002). Pouilles et al. (1996) beobachteten in den ersten 5 Jahren nach der Menopause einen normal verteilten DXA-Knochendichteverlust von –6,9 % bis –0,8 % an der LWS und –7 % bis –0,8 % am Femur. Dabei fand sich keine Korrelation zwischen den Knochendichteveränderungen in zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von 22 Monaten.

Melton et al. (2000) beobachteten im Verlauf von 16 Jahren bei postmenopausalen Frauen einen durchschnittlichen Knochendichteverlust von 1 % am Femur, allerdings mit einer großen individuellen Variabilität.

Mit Ausnahme der frühen Postmenopause sind also Veränderungen zu erwarten, die T-Wert-Veränderungen von 0,1–0,2 pro Jahr nicht überschreiten. In Abhängigkeit vom Ausgangs-T-Wert sind Wiederholungsmessungen ohne Änderung der klinischen Risiken bei postmenopausalen Frauen mit T-Werten > 0 an allen Messorten wenig sinnvoll. Auch bei T-Werten zwischen 0 und –1 sind Wiederholungsmessungen in der Regel nur in 10-jährigen Abständen vernünftig. Je mehr sich der Ausgangs-T-Wert dem Schwellenwert einer möglichen therapeutischen Intervention nähert, desto früher sollte eine Wiederholungsmessung erfolgen.

Die Präzision der DXA-Messungen (least significant change) liegt in der Regel unter den zu erwartenden Abnahmen der Knochendichte in einem Jahr.

Die Arbeitsgruppe konstatiert, dass Kontrolluntersuchungen vor einem Intervall von 2 Jahren, von begründeten Ausnahmen abgesehen, nicht empfehlenswert sind.

Abrahamsen B, Nissen N, Hermann AP, Hansen B, Bärenholdt O, Vestergaard P, Tofteng CL, Pors Nielsen S. When should densitometry be repeated in healthy peri- and postmenopausal women: the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2061–7.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Determinants of bone loss from the femoral neck in women of different ages *J Bone Miner Res* 2000; 15(1): 24–31.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Variability of vertebral and femoral postmenopausal bone loss: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1996; 6(4): 320–4.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Zur Therapiekontrolle unter einer medikamentösen Therapie

Der Stellenwert von Veränderungen der Knochendichte während einer antiresorptiven Therapie in Bezug auf die Senkung der Frakturrate ist in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert worden. Unterschieden werden muss dabei zwischen Summenstatistiken, bei denen gemittelte Anstiege der Knochendichte mit dem mittleren Frakturrisiko verglichen werden, und prognostischen Voraussagen für den einzelnen Patienten. Praktische Relevanz für das Monitoring hat nur die prognostische Voraussage für den individuellen Patienten.

Beim individuellen Patienten korrelieren die therapeutischen Effekte von Alendronat, Risedronat und Raloxifen auf das Frakturrisiko nach bisherigen Ergebnissen nur sehr begrenzt mit der Zunahme der Knochendichte (Metaanalyse: Delmas u. Seeman 2004; Review: Li et al. 2004). Die Veränderungen der Knochendichte unter pharmakologischen Einflüssen sind daher zur Steuerung bzw. Überprüfung der ausreichend fraktursenkenden Wirkung der Medikamente beim individuellen Patienten nicht ausreichend brauchbar. Ursachen hierfür sind einerseits messtechnische Phänomene (Regression to the mean), die Gesamtproblematik der Vorhersage so komplexer Ereignisse wie Frakturen und von der Knochendichte tatsächlich unabhängige Wirkungsmechanismen dieser Substanzen.

In der FIT-Studie (Alendronat) wurden 16% der Fraktursenkungen (95%-KI 11–27%) durch die Zunahme der LWS-BMD erklärt (Cummings et al. 2002).

Die Analyse von Watts et al. (2004) von 3 Risedronat-Studien mit Fraktürendpunkten zeigt, dass das Risiko vertebraler Frakturen bei Frauen mit einem Knochendichteanstieg $< 5\%$ gleich zu den Frauen mit einem Knochendichteanstieg $> 5\%$ ist. Die Veränderungen der Knochendichte an der LWS erklärten nur 18% der vertebralen Frakturreffizienz (95%-KI 10–26%).

Eine Subanalyse der MORE-Studie zeigt, dass Änderungen der Knochendichte über 12 oder 24 Monate die Frakturrate unter Raloxifen nicht vorhersagen (Bjarnason et al. 2001). In einer weiteren Nachanalyse der MORE-Studie ließ sich in univariaten Analysen ein kleiner Teil der Änderung der Frakturrate durch die Änderung der Knochendichte am Schenkelhals vorhersagen, der Effekt war nach Adjustierung für biochemische Umbaumarker und Ausgangsvariablen nicht mehr signifikant (Sarkar et al. 2002; 2004).

Publizierte Angaben zum Zusammenhang der Knochendichteänderung und der Frakturrate bei Teriparatid und Strontiumranelat liegen derzeit noch nicht vor. Hier kann augenblicklich keine Aussage zum Therapiemonitoring getroffen werden.

Die Arbeitsgruppe konstatiert, dass Änderungen der Knochendichte im Verlauf unter einer medikamentösen Therapie nur bedingt tauglich für die Beurteilung einer medikamentösen Wirksamkeit sind.

Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 922–30.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112(4): 281–9.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or non-vertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004; 34(4): 599–604.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Li Z, Chines AA, Meredith MP. Statistical validation of surrogate endpoints: is bone density a valid surrogate for fracture? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(1): 64–74.

► Evidenzgrad 1a Oxford

Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1–10.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship Between Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and BMD to Predict Vertebral Fracture Risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 394–401.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, Van Staa TP, Adachi JD. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004; 7(3): 255–61.

► Evidenzgrad 2b Oxford

6.4 Röntgendiagnostik der Wirbelsäule

Bei einer dokumentierten Größenabnahme von mehr als 2 cm im Verlauf besteht der Verdacht auf eine neue Sinterungsfraktur. In diesem Fall und bei einer deutlichen Änderung des Schmerzcharakters im Verlauf empfiehlt sich der radiologische Ausschluss bzw. Nachweis einer neuen Sinterungsfraktur, wenn hierdurch therapeutische Konsequenzen erwartet werden können. Generelle Röntgenkontrollen werden nicht empfohlen (Empfehlungsgrad D).

Routinemäßige Röntgenkontrollen bringen keinen evaluierten Nutzen in der chronischen Betreuung von Osteoporosepatienten. Bei klinischem Verdacht auf neue Sinterungsfrakturen (Änderungen des Schmerzcharakters, neue Schmerzen) und Größenabnahme > 2 cm im Verlauf sind neue Sinterungen zu vermuten und lassen sich durch Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule in der Mehrzahl der Fälle bestätigen. Vor einer entsprechenden Diagnostik sollte aber überlegt werden, ob ein solcher Befund individuell überhaupt therapie- oder betreuungsrelevant ist.

6.5 Knochenmarker

Biochemische Parameter des Knochenumbaus geben unter Studienbedingungen prognostische Hinweise für das Ausmaß der fraktursenkenden Wirkung einer anti-resorptiven Medikation (Empfehlungsgrad B). Für den Einsatz im Praxisalltag sind diese Parameter noch nicht ausreichend standardisiert und evaluiert.

Mehrere Studien lassen erkennen, dass die Veränderungen der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels unter Therapie besser als Knochendichteveränderungen in der Lage sind, Auskunft über eine ausreichende fraktursenkende Wirkung

von Antiresorptiva zu geben (Bjarnason et al. 2001; Eastell et al. 2003; Sarkar et al. 2004).

Eine Auswertung von Eastell et al. (2003) zeigt, dass Veränderungen der Knochenmarker CTX und NTX etwa 50 % der Wirkung von Risedronat auf Wirbelkörperfrakturen im ersten Jahr der Therapie (CTX 55%; NTX 49%) und etwa zwei Drittel im zweiten Jahr der Therapie (CTX 67%; NTX 66%) erklären konnte. Abnahmen dieser Parameter über 55–60 % für CTX und 35–40 % für NTX waren mit keiner weiteren Fraktursenkung verbunden.

Auswertungen der FIT-Studie zeigen, dass eine Abnahme der Knochen-AP unter Alendronat um eine Standardabweichung vom Ausgangswert nach unten nach einem Jahr das Frakturrisiko für neue Wirbelkörperfrakturen auf 0,74 (95%-KI 0,63–0,87) senkt, das Risiko für periphere Frakturen gesamt auf 0,89 (95%-KI 0,55–0,92) und für proximale Schenkelhalsfrakturen auf 0,61 (95%-KI 0,46–0,78) (Bauer et al. 2004).

Nachanalysen der MORE-Studie zeigen, dass Veränderungen des Serumosteocalcins (Sarkar et al. 2004) und anderer Knochenmarker (Reginster et al. 2004) die vertebrale Frakturrate vorhersagen können.

Inwieweit sich ein Therapiemonitoring mit biochemischen Umbauparametern des Knochenstoffwechsels zu prognostischen Zwecken in den Praxisalltag umsetzen lässt, ist aber derzeit noch ungeklärt. Ausreichend validierte Studien, die Algorithmen für den Einsatz dieser Parameter anbieten, gibt es derzeit noch nicht. Auch gibt es noch keine etablierten Qualitätssicherungsmaßnahmen (externe und interne Validierungen), die eine ähnliche Standardisierung dieser Laborwerte gewährleisten, wie dies für viele andere Laboruntersuchungen inzwischen der Fall ist.

Die Arbeitsgruppe konstatiert, dass diese Parameter für den Einsatz im Praxisalltag noch nicht ausreichend standardisiert und evaluiert sind.

Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1250–8.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 922–30.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18(6): 1051–6.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, Henrotin Y, Bruyere O, Agnusdei D, Collette J. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* 2004; 34(2): 344–51.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship Between Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and BMD to Predict Vertebral Fracture Risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3): 394–401.

► Evidenzgrad 2b Oxford

6.6 Gibt es ein medikamentöses Therapieversagen?

Knochendichte (s. auch Kap. 6.7)

Stagnieren oder gar Abfall der Knochendichte und selbst das Auftreten einer Fraktur unter einer Behandlung mit antiresorptiven Medikamenten können nicht generell als Therapieversagen gewertet werden (Review: Li et al. 2004). Neben dem Problem des „Regression to the Mean“ (Cummings et al. 2000), d.h. der Zunahmen der Knochendichte im zweiten Jahr bei den Personen, die im ersten Jahr abgenommen hatten und umgekehrt, besteht zumindest auf individueller Ebene keine starke Assoziation zwischen Knochendichteänderungen einerseits und Senkung der Frakturrate unter einer antiresorptiven Therapie andererseits. Bei allen spezifischen Pharmakotherapien sind auch auf individueller Grundlage Abnahmen der Knochendichte im Verlauf über den „Least significant change“ hinaus aber sehr selten. In diesen Fällen besteht eine Grundlage zur Hinterfragung der Compliance oder von Besonderheiten. Studien, die diese Situationen analysiert haben, fehlen aber.

Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, Blackwell T, Eckert S, Black D. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry. Misleading changes and regression to the mean. JAMA 2000; 283: 1318–21.

► Evidenzgrad 1b Oxford

Li Z, Chines AA, Meredith MP. Statistical validation of surrogate endpoints: is bone density a valid surrogate for fracture? J Musculoskelet Neuronal Interact 2004; 4(1): 64–74.

► Nichtsystematischer Review

Frakturen

Es gibt derzeit keine Therapieprinzipien, die zuverlässig mehr als etwa 50% Fraktursenkung erreichen würden. Insofern ist das realistische Therapieziel auch nur die Reduktion des Frakturrisikos, nicht dessen vollständige Beseitigung. Somit ist auch eine erneute Fraktur unter Therapie kein Nachweis eines Therapieversagens. Ob eine neue Fraktur auftritt oder nicht, hängt vom Gesamtrisiko der Frakturrate ab. Die großen Therapiestudien zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, eine Fraktur zu erleiden, bei einem niedrigen Gesamtrisiko auch ohne Therapie gering ist und dass auch bei optimaler medikamentöser Therapie bei Personen mit einem hohen Frakturrisiko ein entsprechend hohes Restrisiko übrig bleibt, obwohl die absolute Fraktursenkung mit Zunahme des Gesamtrisikos deutlich effektiver wird. Ob es unter einer Therapie zu neuen Frakturen kommt, hängt daher im Wesentlichen von der Höhe des Gesamtrisikos ab (Sawka et al. 2003).

Inzidente Frakturen unter Therapie sollten allerdings Anlass sein, Indikation, Compliance, zugrunde liegende Störungen und Gesamt-Therapiekonzept zu überprüfen. Dies trifft besonders dann zu, wenn unter den oben genannten Therapieregimen innerhalb weniger Jahre mehr als eine neue Fraktur auftritt, da das Auftreten von multiplen neuen Frakturen unter einer Therapie selten ist. In diesen Fällen besteht eine Grundlage zur Hinterfragung der Compliance oder von Besonderheiten. Studien, die diese Situationen analysiert haben, fehlen aber.

Sawka AM, Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Murray T, Josse R, Sebaldt RJ, Petrie A, Tenenhouse A, Papaioannou A, Goldsmith CH. What predicts early fracture or bone loss on bisphosphonate therapy? *J Clin Densitom* 2003; 6(4): 315–22.

► Evidenzgrad 2b Oxford

6.7 Verlaufskontrollen nach einer vorübergehenden medikamentösen Therapie

Die Meinungen der Arbeitsgruppenmitglieder und anderer osteologischer Experten außerhalb der Arbeitsgruppe sind bezüglich der medikamentösen Therapiedauer ohne eine Änderung des Gesamtfrakturrisikos unterschiedlich. Sie reichen von einer temporären Therapie über 3–5 Jahre mit einer anschließenden Therapiepause bis zu einer Dauertherapie (s. auch Kap. 5.4.10). Im Fall einer vorübergehenden Therapie stellt sich auch die Frage der Beurteilung des Frakturrisikos in weiteren Kontrolluntersuchungen und den Kriterien einer möglichen Wiederaufnahme einer medikamentösen Therapie. Hierzu gibt es keine Studiendaten. Momentan werden sowohl die Klinik als auch messtechnische Befunde in diese Entscheidung einbezogen. Es gibt jedoch keine Studie, die für die Situation nach einem medikamentösen Auslassversuch eine Abhängigkeit des Frakturrisikos von diesen Befunden gezeigt hat.

Hier besteht ein dringender Forschungsbedarf.

7 Vergleich der DVO-Leitlinie mit anderen Leitlinien zur Osteoporose

Verglichen wurden 15 Leitlinien und Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose der letzten 5 Jahre aus Deutschland, der Schweiz, England, Schottland, Schweden, den USA, Kanada, Australien, Südafrika und Singapur.

Die Mehrzahl dieser 15 Leitlinien wurde durch eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe erstellt. Am häufigsten waren Endokrinologen, Gynäkologen, Geriater, Rheumatologen und Orthopäden an der Erstellung der Leitlinien beteiligt. Eine Besonderheit stellen die Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft dar. Deren Ersteller blieben anonym. 6 der 15 Leitlinien stützen ihre Aussagen auf eine systematische Literaturrecherche, 10 Leitlinien machen zusätzlich in Teilgebieten oder ganz Angaben zur Evidenzstärke der getroffenen Empfehlungen.

Die Empfehlungen zur Prävention einer Osteoporose sind recht einheitlich. Alle Leitlinien betonen die Notwendigkeit einer guten Versorgung mit Kalzium und Vitamin D (400–800 IE täglich), wobei die empfohlene Kalziumzufuhr zwischen 700 mg täglich (Singapore) und 1 500 mg variiert. Die meisten Leitlinien empfehlen körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern, eine Sturzabklärung und -prophylaxe sowie das Meiden von Rauchen und größeren Mengen von Alkohol. 5 der Leitlinien warnen vor einem Untergewicht und sehen eine Möglichkeit der Einflussnahme auf den Knochen in der Wachstumsphase.

Die größten Unterschiede finden sich erwartungsgemäß dort, wo die Evidenz derzeit am geringsten ist und Schwellenwerte für eine Indikation zur weitergehenden Abklärung und medikamentösen Therapie der Osteoporose vorgeschlagen werden. Alle 15 Leitlinien sind sich einig, dass ein inadäquater Bruch eine Osteoporoseabklärung nach sich ziehen sollte. 8 der 15 Leitlinien empfehlen bei Frauen ab einem Alter von 60–65 Jahren generell eine Knochendichtemessung. Bei den Risiken außerhalb der inadäquaten Fraktur und des Lebensalters, bei denen eine Messung empfohlen wird, dominieren das Untergewicht, die Familienanamnese, eine verminderte Zeit der Östrogenexposition, Stürze, Bewegungsmangel und das Rauchen.

Die DXA-Methode wird in allen Leitlinien als die am besten evaluierte Methode zur Therapiefindung genannt. 7 Leitlinien geben auch eine positive oder eingeschränkt positive Empfehlung für das QCT ab. Knochenmarker und der quantitative Ultraschall werden von 5 bzw. 6 Leitlinien als teilweise nützlich zur Risikobeurteilung bewertet.

Wenn eine oder mehrere typische Wirbelkörperfrakturen vorliegen, sehen 3 der 15 Leitlinien unabhängig vom Ergebnis der Knochendichtemessung eine Indikation für eine medikamentöse Therapie. In Abhängigkeit von der Frakturanamnese, dem Vorhandensein und dem Schweregrad der klinischen Risikofaktoren werden ansonsten DXA-T-Werte zwischen –1 und –2,5 als Schwelle für einen Therapiebeginn gesehen. Die DVO-Leitlinie in der Version von 2006 ist hier die erste Leitlinie, die international den Übergang vom relativen zu einem absoluten Frakturrisiko vorgenommen hat.

Bei den Empfehlungen einer spezifischen medikamentösen Therapie werden Alendronat, Risedronat und Raloxifen am häufigsten erwähnt. Auch Etidronat und Calcitonin

werden in einigen Empfehlungen als Therapie der ersten oder zweiten Wahl genannt. Teriparatid und Strontiumranelat waren bei der Erstellung der meisten Leitlinien noch nicht oder nur teilweise verfügbar. In den Leitlinien, in denen Teriparatid bereits erwähnt wird, fällt es ebenfalls unter die Empfehlungen einer Therapie der ersten Wahl.

11 der Leitlinien empfehlen Wiederholungsmessungen der Knochendichte nach 1–2 Jahren. 6 Leitlinien betonen aber auch, dass selbst ein mäßiger Abfall der Knochendichte im Verlauf einer Antiresorptivtherapie nicht auf ein Therapieversagen hinweist. 5 Leitlinien empfehlen generell oder unter bestimmten Umständen auch ein Monitoring mittels Knochenmarkern. Die Dauer der medikamentösen Therapie wird nur von wenigen Leitlinien thematisiert. 2 der Leitlinien empfehlen eine lebenslange Therapie (Tab. 29 bis 36).

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2001; 7: 293–312.

Eddy D, et al.; on behalf of the National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost effectiveness analysis. The basis for a guideline for the medical management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1998; 8 (Suppl 4): 1–88.

National Osteoporosis Foundation, Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Excerpta Medica* 1998.

Royal College of Physicians. Osteoporosis: clinical guidelines for prevention and treatment. London: Royal College of Physicians 1999.

Royal College of Physicians. Osteoporosis: clinical guidelines for prevention and treatment. Update on pharmacological interventions and an algorithm for management. London: Royal College of Physicians; Bone and Tooth Society of Great Britain 2001. www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp_osteo_update.htm.

Sambrook P, O'Neill S, Diamond T, Flicker L, MacLennan A. Postmenopausal osteoporosis treatment guidelines. *Aust Fam Physician* 2000; 29: 751–8.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis. A national clinical guideline. 2002. www.sign.ac.uk

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 526–8. www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/osteoporosis/osteorr.htm#summary.

Tabelle 29 Leitlinien und Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose – Allgemeine Übersicht

Leitlinie/Empfehlung	Land/Organisation	Stand	Zusammensetzung der Leitlinienarbeitsgruppen	Zielgruppe von Patienten	Art der Quellen-suche	Finanzierung der Leitlinien-erstellung	Angabe des Evidenzgrads im Text
Dachverband Osteologie (DVO)	D/Ö/Sch	2006	Allgemeinmediziner, Ortho, Endo, Rheum, Geri, Epidem, Gyn, Rad, Medizinhysiker, Patientenvertreter, Biometriker	postmenopausale Frauen, Mäher > 60 Jahre	systematisch	Pharmazeutische Industrie	ja
Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission	Deutschland	2003	multidisziplinär, anonym	alle	Experten-auswahl	Arzneimittelkommission	(med. Therapie)
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO)	Schweiz	2003	Endo, Gyn, Rheuma	alle	Experten-auswahl	?	(med. Therapie)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Schottland	2003	multidisziplinär	postmenopausal	systematisch	National Health Service	ja
UK: Royal College of Physicians	UK	2000	„oligodisziplinär“	alle	?		ja
NIH Consensus Statement	USA	2000	Ortho, Gyn, Rheuma, Geri, Endo, Allgemein, Epid, Präventiv, Zellbiol	alle	Experten-auswahl	National Institute of Health	nein
US Preventive Services Task Force	USA	2002	Experten-Panel	postmenopausal	systematisch	US Government	ja
National Osteoporosis Foundation (NOF)	USA	2004	Ortho, Gyn, Rheum, Rad, Geri, Endo, Phys Med	postmenopausal	?		nein
American Association of Clinical Endocrinologists	USA	2003	Endokrinologen	postmenopausal	?	Pharmazeutische Industrie	(med. Therapie)
WHO Task Force for Osteoporosis	WHO	1999	25 Experten, multinational	„Master Document“ inkl. Entwicklungsländer	Experten-auswahl		nein

Tabelle 29 (Fortsetzung)

Leitlinie/Empfehlung	Land/Organisation	Stand	Zusammensetzung der Leitlinienarbeitsgruppen	Zielgruppe von Patienten	Art der Quellsuche	Finanzierung der Leitlinienerstellung	Angabe des Evidenzgrads im Text
Australien: Guideline for General Practitioners	Australien	2002	Endo, Gyn, Rheuma, Geri, Nuk-Med, Sport	postmenopausal	Expertenwahl	?	nein
Canadian Task Force on Preventive Health Care	Kanada	2004	Allgemein, Gyn, Epidem, Int, Geri, Ortho? Endo?	postmenopausal	systematisch	?	ja
Nationale Leitlinie Südafrika	Südafrika	2001	Experten	alle	?		nein
Swedish Council on Tech. Assess. in Health Care	Schweden	2003	Experten, SBU	alle	systematisch	Swedish Government	ja
Signapore: Clinical Practise Guidelines	Signapore	2002	multidisziplinär	alle	systematisch		ja

Tabelle 30 Prophylaxe I: Nennungen von Risikofaktoren

Leitlinie	Kalzium	Vitamin D	Kraft	Sturz	Pro- tektor	Rau- chen	Alko- hol
DVO	1200–1500	400–800	✓	✓	✓	✓	✓
AMK	1000–1500	800–1000	✓		✓		
Schweiz	1000–1500	800	✓	✓	✓	✓	✓
SIGN	1000	400	✓				
Royal College	500–1000	800	✓			✓	✓
NIH	1000–1500	400–600	✓	✓			
USPSTF	–	–	–	–	–	–	–
NOF	> 1200	400–800	✓	✓	✓	✓	✓
AACE	1200	400–800	✓			✓	
WHO Task Force	1000	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Australien	1000–1500	1000	✓	✓		✓	
Kanada	1000–1500	400–800	✓			✓	
Südafrika	1000–1500	400–800	✓	✓		✓	✓
Swedish Council	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Signapore	700	800	✓	✓	✓	✓	✓

Tabelle 31 Prophylaxe II: Nennungen von Risikofaktoren

Leitlinie	Unter- gewicht	Wachstums- phase	Medikamenten- Nebenwirkungen	TSH	Kaffee
DVO	✓		✓	✓	
AMK					
Schweiz	✓	✓	✓		
SIGN					
Royal College					
NIH					
USPSTF					
NOF					
AACE				✓	
WHO Task Force	✓	✓			
Australien		✓			
Kanada					< 4 Tassen
Südafrika	✓		✓		
Swedish Council	✓	✓	✓		
Signapore		✓			

Tabelle 32 Bei welchen Indikationen wird eine weitere Abklärung empfohlen?

Leitlinie	Fraktur	Größenabnahme	Alter (Frau)	Risiken
DVO	✓		> 70 > 77	+ 1 starkes ohne Zusatzrisiko
AMK	✓	✓		mehrere starke oder schwache
Schweiz	✓	✓		1 starkes oder 2 mäßige
SIGN	✓		> 60	1 starkes oder 1 mäßiges
Royal College	✓		–	1 starkes oder 1 mäßiges
NIH	✓	?	?	?
USPSTF			> 60–65	
NOF	✓		> 65	1 starkes oder 1 mäßiges
AACE	✓		> 65	1 starkes oder 1 mäßiges
WHO Task Force	✓	✓	(postmeno)	1 starkes oder 1 mäßiges
Australien	✓		postmeno	1 starkes oder 1 mäßiges
Kanada	✓		> 65	1 starkes oder hoher Score
Südafrika	✓	✓	> 60	1 starkes oder 1 mäßiges
Swedish Council	?	?	?	?
Singapore	✓		–	1 starkes oder 1 mäßiges

Tabelle 33 Welche Diagnostik wird empfohlen?

Leitlinie	DXA	QCT	US	Marker	Labor	Röntgen	Stürze	Sonstiges
DVO	++	(+)	(+)	–	+	(+)	++	
AMK	++			+	+	+		Biopsie
Schweiz	++	++	–	+	+	(+)	(+)	(Biopsie)
SIGN	++	(+)	–	–				
Royal College	++				+			
NIH	++	(+)	(+)	–	(+)TSH			
USPSTF	++	(+)	(+)					
NOF	++	+	+		+			
AACE	+	+	(+)	(+)	+	(+)		
WHO Task Force	++	(+)	(+)	–				
Australien	++			(+)	+			
Kanada	++							
Südafrika	++				+			
Swedish Council	++	–	+	–				
Singapore	++	–		(+)	+	+		

Tabelle 34 Ab welchem T-Wert wird die Indikation für eine medikamentöse Therapie gesehen?

Leitlinie	WK-Fraktur	SH-Fraktur	Andere Fraktur	Klinische Risiken ohne Fraktur	Nur BMD
DVO	< -2,0	In Abhängigkeit vom Alter und anderen Faktoren			
AMK	< -1,0	< -1,0	< -1,0	< -2,5	–
Schweiz	ohne BMD	< -2,0	< -2,0	< -2,0	< -2,5
SIGN	≥2 ohne BMD	< -2,5	< -2,5	< -2,5	
Royal College	< -1,0	< -1,0	< -1,0	< -2,5	< -2,5
NIH	–	–	–	–	–
USPSTF	< -2,5?	< -2,5?	< -2,5?	< -2,5?	< -2,5?
NOF	≥1 ohne BMD	≥1 ohne BMD		< -1,5	< -2,0
AACE	< -1,5	< -1,5	< -1,5	< -1,5	< -2,5
WHO Task Force	< -1,5 bis – 2,5	< -1,5 bis – 2,5	< -1,5 bis – 2,5	< -1,5 bis – 2,5	< -2,5
Australien	< -2 bis -2,5	< -2 bis -2,5	< -2 bis -2,5	< -2 bis -2,5	< -2 bis -2,5
Kanada	< -2 bis -2,5	< -2 bis -2,5	< -2 bis -2,5	< -2 bis -2,5	< -2 bis -2,5
Südafrika	< -2,0	< -2,0	< -2,0	< -2,0	< -2,0
Swedish Council	–	–	–	–	–
Singapore	< -1 bis -2,5	< -1 bis -2,5	< -1 bis -2,5	< -1 bis -2,5	< -1 bis -2,5

Tabelle 35 Welche Medikamente werden empfohlen?

Leitlinie	Alendronat	Risedronat	Raloxifen	Etidronat	Calcitonin	HT	Calcitriol	PTH	Fluoride
DVO	+	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)
AMK	+	+	+	(+)		+			
Schweiz	+	+	+		(+)	(+)	(+)	+	
SIGN	+	+	+		(+)	(+)			
Royal College	+	+	+	+	+	+			
NIH	+	+	+	+	(+)	+	+		
USPSTF	+		+	+	+				
NOF	+	+	+		+	(+)		+	
AACE	+	+	+	+	+	+		+	
WHO Task Force	+	+	(+)	+	(+)	+			

Tabelle 35 (Fortsetzung)

Leitlinie	Alen- dronat	Rise- dronat	Raloxi- fen	Etidro- nat	Calci- tonin	HT	Calci- triol	PTH	Fluo- ride
Australien	+	+	(+)	(+)		(+)		+	
Kanada	+	+	+	+	(+)	(+)		+	
Südafrika	+	+			+	+			
Swedish Council	+	+	+			(+)		+	
Signapore	+	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)		

Anmerkung: Strontiumranelat und PTH fehlen aufgrund der erst kürzlichen Zulassung in den meisten Leitlinien.

Tabelle 36 Therapiedauer, Therapiemonitoring: Intervalle und Art des Monitorings

Leitlinie	Dauer der Therapie	Klinik, Compliance etc.	BMD- Messung (Abstand Jahre)	Bewertung bzgl. Frakturen	Knochen- marker
DVO	3–5 bis lebenslang	+	2	auch Abfall OK	(+)
AMK					
Schweiz	2–5		2		+
SIGN	lebenslang		2	auch Abfall OK	–
Royal College			2		(+)
NIH				auch Abfall OK	
USPSTF			2		
NOF	lebenslang?	(+)	(1)–2	keine Korr.	+
AACE	unklar	+	1–2	auch Abfall OK	
WHO Task Force					
Australien			2	5% Fehler	(+)
Kanada			1–2		
Südafrika			1–2		
Swedish Council					
Signapore			1		+

8 Umsetzungen der Empfehlungen der DVO-Leitlinie in die Praxis

8.1 Generelle Bemerkungen

Das von der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften am 7. Juni 2005 verabschiedete „Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung“ (DELBI) legt in Ergänzung zur „Appraisal of Guidelines Research and Evaluation“ AGREE besonderen Wert auf die Anwendbarkeit der Leitlinie im Deutschen Gesundheitswesen. Hier ergibt sich die generelle Diskussion, ob die Leitlinie eine Handlungsempfehlung für das sein soll, was man derzeit unter einer bestmöglichen Diagnostik und Therapie verstehen würde, oder eine Handlungsempfehlung für das, was unter den gegenwärtigen strukturellen Umständen aus versorgungstechnischer Sicht im Deutschen Gesundheitswesen optimal realisierbar ist. Gerade bei der Thematik der Osteoporose ergeben sich viele Diskrepanzen zwischen der derzeitigen, von den klinisch tätigen Arbeitsgruppenmitgliedern empfundenen Versorgungsrealität und dem, was eine gute Versorgung kosteneffektiv leisten könnte. Die Arbeitsgruppenmitglieder sind deshalb der Auffassung, dass die Darstellung des Letzteren Vorrang vor der reinen Überlegung der Übertragbarkeit auf existente Strukturen hat und dass die Leitlinie hier zum Teil auch dazu dienen soll, mögliche derzeit bestehende Hindernisse wünschenswerter diagnostischer und therapeutischer Abläufe aufzuzeigen, um mittelfristig auf deren Beseitigung hinzuwirken.

Publizierte Versorgungsstudien zu diesem Thema gibt es aus vielen europäischen Ländern und den USA, aber nicht für den deutschsprachigen Raum.

Das folgende Kapitel geht auf die einzelnen Barrieren näher ein. Es bezieht sich dabei in erster Linie auf die Situation in Deutschland und ist nur teilweise auf Österreich und die Schweiz übertragbar.

8.2 Organisatorische Hindernisse

Präventive Maßnahmen

Die präventiven Maßnahmen können unabhängig von einer spezifischen Diagnostik eigenverantwortlich ausgeübt werden. Die Barrieren liegen hier überwiegend in der Wissensvermittlung an breite Bevölkerungsschichten, der Motivation zur Verhaltensänderung und der Möglichkeit der Integration dieser Maßnahmen (z. B. Krafttraining) in den Alltagsablauf. Im Bereich der Überprüfung medikamentöser Maßnahmen und des Sturzrisikos sind die Hausärzte und die entsprechenden Fachärzte einbezogen. Auf Bevölkerungsebene sind alle Bereiche, insbesondere aber Settingansätze und Medienkampagnen, möglich (s. Kap. 8.8). Die Wissensvermittlung, Schulung und Risikoehebung individueller Patienten sollte dabei am ehesten eine Aufgabe der Hausärzte sein (z. B. Sturzabklärung, TSH-Kontrollen). Auch bieten sich Grup-

penschulungen ähnlich wie beim Diabetes mellitus an, obwohl deren Erfolge noch nicht ausreichend evaluiert sind. Strukturelle organisatorische Hindernisse gibt es hier nicht.

Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, Untersuchung, Labor, einer Knochendichtemessung und eventuell einer Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule. Die größten Barrieren liegen hier in einer augenblicklich noch oft unkoordinierten Zusammenarbeit der verschiedenen Fachgruppen, die an der Basisdiagnostik beteiligt sind. Derzeit gibt es kein einheitliches „Case-Management“ von Osteoporosepatienten in Deutschland. Es gibt kaum Fachgruppen, die alle diese Teile der Basisdiagnostik erbringen. Das Risikoassessment wird überwiegend von Hausärzten und Orthopäden durchgeführt. Es ist limitiert durch die Zeitintensität. DXA-Messungen werden von Orthopäden, Endokrinologen oder Radiologen und nur sehr selten von anderen Fachgruppen erbracht. Das Basislabor wird von den Hausärzten und den Endokrinologen (von denen es nur sehr wenige gibt) und nur selten von anderen Fachgruppen übernommen. Die Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule werden überwiegend von Orthopäden und Radiologen durchgeführt. Andere Fachgruppen, die ebenfalls z. T. schwerpunktmäßig ein Osteoporoseassessment erbringen, sind Gynäkologen und Rheumatologen.

Die gegenwärtige Versorgung favorisiert jüngere, gesundheitsbewusstere Patienten, während das Hochrisikokollektiv der älteren, polymorbiden und zum großen Teil wenig mobilen Patienten oft keinen ausreichenden Zugang zur Versorgung hat und die fragmentierten Untersuchungsschritte gerade für diese Personengruppe ein großes Hemmnis darstellen.

Fachgruppen wie die Traumatologen, die gerade diese Patienten mit einem hohen zukünftigen Frakturrisiko sehen, sind bisher noch nicht ausreichend an Versorgungspfade im Sinne von „Clinical Pathways“ angebunden, die eine Nachsorge dieser Patienten ermöglichen würde, wenngleich sich hier in den letzten Jahren viele positiven Entwicklungen ergeben haben.

Im Unterschied zum europäischen Ausland und den USA gibt es in Deutschland in den Kliniken meistens keine eigenständigen Abteilungen, die sich mit der metabolischen Osteopathie beschäftigen, sodass ein großer Teil der Osteoporosepatienten ohne solche Spezialeinrichtungen versorgt wird.

Ein Teil der Basisdiagnostik (Knochendichtemessung) wird derzeit nur bei wenigen Risikopersonen (mit Fraktur) erstattet, sodass dies für viele Patienten eine Hürde ist, die im Widerspruch zu den Empfehlungen der Leitlinie steht.

Bei der Folgediagnostik hat noch kaum ein Umdenken vom reinen Monitoring der (nur bedingt brauchbaren) Knochendichte auf ein übergreifendes Risikoassessment stattgefunden.

Therapie

Die Verschreibung spezifischer Pharmaka erfolgt zum Teil durch Orthopäden und Endokrinologen, zum größten Teil aber durch die Hausärzte und wird hier durch die Budgetbegrenzung insoweit belastet, dass die Osteoporose bei der Priorisierung der Verschreibungen noch nicht den Stellenwert hat, der ihr bei vielen Patienten zukom-

men würde. Die Schmerztherapie symptomatischer Osteoporose wird überwiegend durch den Hausarzt und den Orthopäden, seltener durch Schmerztherapeuten durchgeführt.

Während die traumatologische Versorgung instabiler Wirbelkörperfrakturen und peripherer Frakturen gut funktioniert und oft an eine weiterführende rehabilitative Behandlung angeschlossen ist, gibt es derzeit keine ähnlichen Versorgungspfade für akute Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper. Viele der Patienten werden derzeit in der Akutphase nur ungenügend schmerz- und physiotherapeutisch versorgt. Zum Teil liegt das an dem späten Erkennen der Fraktur als Ursache der Beschwerden.

8.3 Regionale Besonderheiten

Nicht in allen Regionen Deutschlands sind die apparativen Voraussetzungen in Form von DXA-Geräten zur Umsetzung der DVO-Empfehlungen gegeben. In diesen regionalen Ausnahmefällen bietet das Kapitel 4.4.2 die Möglichkeit einer alternativen Fraktur-Risikobeurteilung auf der Grundlage anderer Messgeräte, insbesondere der häufiger verfügbaren QCT-Geräte und der quantitativen Ultraschallgeräte.

Seit der Erstpublikation der Leitlinien 2003 hat die regionale Ausstattung mit DXA-Messgeräten aber deutlich zugenommen, sodass in absehbarer Zeit eine ausreichende diagnostische Versorgung möglich sein könnte.

8.4 Praxistauglichkeit der Leitlinie

Ein von Frau Dr. Christa Scheidt-Nave vorbereiteter und vom DVO finanziell unterstützter Praxistest der Erstversion der DVO-Leitlinie ist Ende 2004 in der Abteilung für Allgemeinmedizin der Universitätsklinik Göttingen unter Leitung von Prof. Dr. med. M. Kochen begonnen worden.

Das geplante Präimplementierungs-Projekt soll sich auf den hausärztlichen Versorgungsbereich konzentrieren und folgende Fragen beantworten:

- Wie ist die Akzeptanz der Leitlinienempfehlungen in der Form von 2003, d. h. zu welchem Anteil werden die Empfehlungen als relevant, hilfreich und praktikabel eingeschätzt?
- An welchen Stellen lassen sich welche Barrieren oder auch Verstärker für die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen in der hausärztlichen Praxis erkennen?
- Welche Interventionsansätze lassen sich auf der Grundlage der Ergebnisse spezifizieren?

Das Projekt wird in zwei unterschiedlichen Stichproben niedergelassener Hausärzte (Fachärzte für Allgemeinmedizin; praktische Ärzte; hausärztlich tätige Internisten) durchgeführt. Die erste Stichprobe wurde, nach Regionen geschichtet, mittels Zufallszahlen aus KV-Verzeichnissen gezogen. Zusätzlich wird der Praxistest in einer Vergleichsgruppe besonders motivierter Hausärzte durchgeführt werden, die als Lehrärzte tätig oder in Qualitäts-/Forschungsnetzwerken organisiert sind. Es wird eine standardisierte, schriftliche Befragung der Zielgruppe von Anwendern (in diesem Fall Hausärztinnen und Hausärzte) zur Akzeptanz und Praktikabilität der Leitlinienempfehlungen

gen durchgeführt. Die Ärzte hatten zuvor mindestens 3 Monate Zeit, mit den Leitlinienempfehlungen zu arbeiten und im Anschluss daran einen standardisierten Beurteilungsbogen auszufüllen und zurückzuschicken. Erste Daten dieses Projekts werden 2006 erwartet.

8.5 Ambulante und stationäre Leistungen

Die Situation der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, die von den Krankenkassen erstattet werden, sowie Einzelheiten der Erbringung von Leistungen durch verschiedene Fachgruppen unterscheiden sich in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Im Folgenden soll vor allem auf die Situation in Deutschland eingegangen werden.

Die Leitlinienautoren sind sich bewusst, dass nur ein Teil der Empfehlungen derzeit im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung umgesetzt werden kann. Limitationen gibt es vor allen auf den folgenden Gebieten:

- Eine Knochendichtemessung wird nur bei Vorliegen einer manifesten Osteoporose erstattet. Patienten, die auf der Basis von Lebensalter und/oder klinischen Risiken ein Frakturrisiko haben, das bei einer niedrigen Knochendichte dem eines Patienten mit einer manifesten Osteoporose entspricht, müssen die Messungen derzeit selbst bezahlen. Damit besteht zurzeit eine Diskrepanz zwischen der wünschenswerten Erstattung auf der Basis der gleichen Höhe des Frakturrisikos und der derzeit praktizierten Erstattungsfähigkeit.
- Eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D₃ wird nur bei einer manifesten Osteoporose, bei einer Therapie mit Bisphosphonaten bei „zwingender Notwendigkeit“ und bei einer oralen Glucocorticoidexposition erstattet.
- Eine Umsetzung der Empfehlungen zur medikamentösen Therapie vor allem im höheren Lebensalter, in dem die Prävalenz von erniedrigten DXA-T-Werten hoch ist, führt zu einer deutlichen Mehrbelastung des hausärztlichen Arzneimittelbudgets und dies vor dem Hintergrund von Zielvorstellungen zur Einsparung von Medikamentenausgaben.

8.6 Zusätzliche Kosten durch eine Implementierung

Eine (unzureichende) Implementierung besteht momentan nur für die Situation, in der bereits Frakturen vorliegen. Durch die Höherbewertung entstehen vor allem für die Gruppe der älteren Hochrisikopatienten ohne aktuelle Klinik durch die Empfehlungen der Leitlinie zusätzliche Kosten.

Die folgenden Kalkulationen sind für eine etwas über mittelgroße Hausarztpraxis mit 1 200 Patienten (Quartalskontaktgruppe) in Baden-Württemberg gemacht. Dort besteht 2005 ein Medikamenten-Gesamtbudget von rund 55 000 € pro Quartal, d. h. rund 46 € pro Patient und Quartal. Das Medikamentenbudget liegt in anderen Teilen der Republik teils deutlich niedriger. Unter diesen 1 200 Patienten sind rund 400 Frauen älter als 70 Jahre. Dies können in Stadtpraxen aber vom Anteil her sehr viel mehr sein, bis zu 60 % aller Patienten, in Einzelfällen noch mehr. Unter diesen 400 über 70-

jährigen Frauen wären gemessen an der Prävalenz niedriger Knochendichtemesswerte bei Anlegen einer Therapieschwelle von 30% Frakturrisiko vorsichtig geschätzt 100 Therapiebedürftige (25%), unter den verbleibenden 800 Patienten (postmenopausale Frauen unter 70, Männer) nochmals grob kalkuliert 20 Therapiebedürftige. In einer mittelgroßen eher ländlichen Hausarztpraxis kommt man also geschätzt auf 120 Therapiebedürftige. Geht man von Schätzungen aus, dass die Hälfte der Patientinnen, denen eine medikamentöse Therapie vorschlagen wird, diese auch durchführen und dass die Tagestherapiekosten dauerhaft bei etwa 2,00 € pro Tag liegen, entstehen an zusätzlichen Therapiekosten in einer Hausarztpraxis: $120 \text{ (Therapieindikationen)} / 2 \text{ (Compliance)} \times 180,00 \text{ €} = 10\,800,00 \text{ € pro Quartal}$. Das entspricht einem Kostenaufwand von ca. 42 000,00 € pro Jahr in einer Hausarztpraxis und entspräche einer Steigerung der Medikamentenkosten um 20%. Bei Anlegen einer Frakturschwelle von 40% 10-Jahres-Risiko sind die Zusatzkosten erheblich niedriger.

Eine Kalkulation der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Dietrich et al. 2005) kommt auf der Berechnungsgrundlage der medikamentösen Therapie einer manifesten Osteoporose und unter der Annahme einer nur 70%igen Therapie mit Präparaten des Empfehlungsgrades A zu einem Mehrbedarf von 596 Mio. € für das Jahr 2004 (Ist-Kosten 2003: 338 Mio. €; Soll-Kosten für 2004: 934 Mio. €). Unter Berücksichtigung der Osteoporosen im höheren Lebensalter, die noch nicht zu einer Fraktur geführt haben, und den Mehraufwendungen für die Diagnostik und empfohlene nichtmedikamentöse Maßnahmen und eine verbesserte medikamentöse Schmerztherapie dürften die Kosten der Implementierung bei mehr als einer Milliarde € jährlich liegen. Dem stehen spätere Einsparungen von Folgekosten gegenüber.

Dietrich ES, Jopp R, Schreier U, Gilge R, Bartmann P, Berthold H. Kosten einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie in Deutschland. *Gesundh Ökon Qual Manag* 2005; 10: 35–43.

8.7 Abwägung Kosten, Nutzen, Risiken

Die Kosten-Nutzen-Risiko-Abwägung betrifft vor allem die spezifischen medikamentösen Maßnahmen. Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt, gibt es inzwischen verschiedene Optionen einer medikamentösen Verminderung des Frakturrisikos, die sich in ihrer Effektivität der relativen Fraktursenkung aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht nachweislich voneinander unterscheiden. Die Nebenwirkungsraten dieser Medikamente sind über die bekannten Studienzeiträume von 3–5 Jahren hinweg insgesamt recht niedrig.

Bei Raloxifen besteht das größte Risiko in der 2- bis 3-fach erhöhten Rate an tiefen Beinvenenthrombosen, die im Studienkollektiv zu einer Number needed to harm (NNH) von 429 pro Jahr geführt hatte. Dem steht der mögliche Zusatznutzen durch die Verminderung der Mammakarzinominzidenz gegenüber. Auch bei Strontiumranelat ist eine leicht erhöhte Thromboserate (relatives Risiko 1,4 (95%-KI 1,02–1,98)) beschrieben. Bei Alendronat und Risedronat stehen gastrointestinale Nebenwirkungen an erster Stelle, sind jedoch selten schwerwiegend und führen in den meisten Fällen allenfalls zu einem Abbruch der Therapie, aber nicht zu irreversiblen Schädigungen. Insgesamt gibt es bei allen Präparaten aber keine Nebenwirkungen in einem Ausmaß, dass das Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis bei Patienten mit einem 10-Jah-

res-Risiko für klinisch relevante osteoporotische Frakturen von mehr 30 % mit einer Number needed to treat (NNT) über 5 Jahre zur Verhinderung einer klinisch relevanten Fraktur von 20–30 (als geschätzte untere Grenze des Risikos der in der Leitlinie erfassten Patienten) zu Ungunsten der Nebenwirkungen bei einer über 5 Jahre laufenden Therapie infrage gestellt wäre. Östrogene haben keine Zulassung für die Therapie der manifesten Osteoporose. In der Primärprävention und damit überwiegend im Niedrig-risiko-Bereich ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die bei vorhandenem Uterus oblige Begleittherapie mit Gestagenen negativ, bei Östrogen-Monotherapie sind Gesamtnutzen und Risiko etwa gleich hoch und damit der Einsatz für die Osteoporoseprävention nicht zu empfehlen.

Außer für die Östrogentherapie können Aussagen über Langzeit- und Nebenwirkungen allerdings derzeit noch nicht getroffen werden, sodass dies neben der Tatsache, dass das Frakturrisiko hier in der Regel gering ist, mit ein Grund ist, bei jüngeren Patienten, bei denen die Therapie nicht vorübergehend ist, zurückhaltender zu sein.

Zur Kosten-Nutzen-Relation medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapiemaßnahmen bei einer Osteoporose gibt es mehr als 40 Analysen aus den vergangenen 20 Jahren (Review: Fleurence et al. 2005). Bis auf eine Studie stützen sich alle Analysen auf Modellberechnungen und nicht auf unmittelbare Datenerhebungen. Die Analysen waren bis vor wenigen Jahren sehr von den Zusatzwirkungen der Östrogene geprägt. Durch die veränderte Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei den Östrogenen hat sich hier auch die Basis der ökonomischen Empfehlungen geändert. Neuere Analysen von John Kanis auf der Grundlage schwedischer und englischer Daten belegen ohne Einbeziehung der Östrogene auf dem Konzept der „Qualis“ eine **Kosteneffektivität** der Osteoporosemedikamente ab dem 65. Lebensjahr ohne Frakturen und vor dem 65. Lebensjahr mit Frakturen (Kanis et al. 2002; 2005a; 2005b). In diese Überlegungen gehen die Kosten der Frakturbe- und -nachbehandlung und die Einschränkungen der Lebensqualität durch akute und chronische Schmerzen und Funktionsverluste mit ein. Es ist allerdings nicht geklärt, inwieweit sich diese Analysen auf Deutschland, Österreich oder die Schweiz übertragen lassen.

Eine **Kostenersparnis** ergibt sich nach den Analysen von Kanis et al. (2005b), die sich auf Großbritannien beziehen, ab einem 10-Jahres-Schenkelhalsfrakturrisiko von ca. 20 % und mehr. Nach den Berechnungen, die der DVO-Leitlinie zugrunde liegen, würde dieses Risiko bei einer Frau oder einem Mann im Alter zwischen 70 und 80 Jahren bei einem T-Wert von –2,5 am Gesamtfemur erreicht (s. Kap. 5.4.1). Allerdings lassen sich die Grundannahmen des Modells nicht ohne Weiteres übernehmen. Es ist aber zumindest absehbar, dass eine Mehrtherapie im höheren Lebensalter über die kurzfristige Steigerung von Kosten hinaus vermutlich mittelfristig auch eine deutliche Einsparung von Kosten mit sich bringen könnte.

Ökonomische Analysen der Kosten und der Kostenersparnisse für den deutschsprachigen Raum sind hier dringend erforderlich.

Fleurence RL, Iglesias CP, Torgerson DJ. Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Osteoporos Int* (Online publiziert 25. Juni 2005).

Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002; 6(29): 1–146.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int* 2005; 16(1): 6–14. Epub 2004 Apr 22.

Kanis JA, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Oden A, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone* 2005b; 36(1): 22–32.

8.8 Mögliche Strategien zu Verhaltensänderungen bei eigenverantwortlichen Maßnahmen

Beratungen, Schulungen, Informationen

Es gibt einige Studien, die zeigen, dass es durch verschiedene Maßnahmen wie Schulungen (Rolnick et al. 2001; Tussing u. Chapman-Novakofski 2005), diätetische Beratung (Wong et al. 2004), Videopräsentationen in Arztpraxen (Kulp et al. 2004) oder Beratung in Apotheken (McDonough et al. 2005) zu einer kurzfristigen Verbesserung der Kalziumzufuhr und/oder muskelkräftigender sportlicher Aktivitäten kommt.

Langzeiterfahrungen zum möglichen nachhaltigen Nutzen solcher Maßnahmen liegen bisher nur aus einer Studie aus Schweden vor (Grahn Kronhed et al. 2005). Hier wurde in einem Ort mit 7 500 Einwohnern ein Osteoporose-Interventionsprogramm über einen Zeitraum von 10 Jahren durchgeführt und die Zahl der in diesem Zeitraum aufgetretenen Unterarm- und Schenkelhalsfrakturen verglichen mit einer zweiten Ortschaft mit 5 900 Einwohnern, in dem kein Programm durchgeführt wurde. Die Intervention bestand aus einer Schulung bezüglich Ernährung, körperlicher Aktivität, Rauchen und sturzassozierten Risiken. Die Art der Intervention waren Veranstaltungen für die Bevölkerung, Diskussion in den Medien, Schulung in Schulen und Altenheimen, Sportvereinen und größeren Unternehmen und die Schaffung von Trainingsmöglichkeiten. Bei etwa 15% der Einwohner wurde auch eine Messung der Knochendichte durchgeführt. Diese Maßnahmen fanden über alle Altersklassen hinweg statt. Es fand sich ein Rückgang der Unterarmfrakturen bei den Frauen der Interventionsgruppe und es fanden sich Tendenzen für einen Rückgang der Schenkelhalsfrakturrate bei Männern und Frauen und bei Männern für Unterarmbrüche. Bei den Schenkelhalsbrüchen war dies aber nur bei trochantären Frakturen der Fall. Die Studie ist schwierig zu interpretieren, da die Fallzahlen auf Frakturniveau recht klein sind und das Ausgangsniveau für Unterarmfrakturen sehr unterschiedlich war. Die Studie zeigt auch, dass es sehr schwierig ist, den Nutzen solcher Interventionsmaßnahmen auf Bevölkerungsebene zu dokumentieren.

Grahn Kronhed A-C, Blomberg C, Karlsson N, et al. Impact of a community-based osteoporosis and fall prevention program on fracture incidence. *Osteoporos Int* 2005; 16(6): 700–6. Epub 2004 Sep 30.

► Evidenzgrad 2b Oxford

Kulp JL, Rane S, Bachmann G. Impact of preventive osteoporosis education on patient behavior: immediate and 3-month follow-up. *Menopause* 2004; 11(1): 116–9.

► Evidenzgrad 3b für Verhaltensänderung Oxford

McDonough RP, Doucette WR, Kumbera P, Klepser DG. An evaluation of managing and educating patients on the risk of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Value Health* 2005; 8(1): 24–31.

► Evidenzgrad 3b für Verhaltensänderung Oxford

Rolnick SJ, Kopher R, Jackson J, Fischer LR, Compo R. What is the impact of osteoporosis education and bone mineral density testing for postmenopausal women in a managed care setting? *Menopause* 2001; 8(2): 141–8.

► Evidenzgrad 3b für Verhaltensänderung Oxford

Tussing L, Chapman-Novakofski K. Osteoporosis prevention education: Behavior theories and kalzium intake. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(1): 92–7.

► Evidenzgrad 3b für Verhaltensänderung Oxford

Wong SY, Lau EM, Lau WW, Lynn HS. Is dietary counselling effective in increasing dietary kalzium, protein and energy intake in patients with osteoporotic fractures? A randomized controlled clinical trial. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17(4): 359–64.

► Evidenzgrad 1b für Verhaltensänderung Oxford

8.9 Rolle der Selbsthilfegruppen

Erfahrungsaustausch ist ein zentrales Element bei allen chronischen Erkrankungen, die die Lebensqualität bleibend beeinträchtigen. Die Selbsthilfegruppen haben deshalb eine wichtige stützende Funktion in der Langzeittherapie einer Osteoporose, die es vielen Betroffenen leichter machen, mit ihrer Erkrankung umzugehen und sie zu bewältigen. Darüber hinaus sind die Selbsthilfegruppen ideal für die Umsetzung von physikalischen Gruppentherapien geeignet. Und sie bieten ein geeignetes Forum für die Selbstschulung. Dadurch sind Verhaltensänderungen möglicherweise weitaus besser realisierbar als alleine umgesetzte Maßnahmen. Studien, die das wissenschaftlich begleitet hätten, liegen zum derzeitigen Zeitpunkt aber noch nicht vor.

Auf der Grundlage der Erstversion der DVO-Leitlinie 2003 ist in Zusammenarbeit mit dem Dachverband der Osteoporose-Selbsthilfeorganisationen Deutschlands, Österreichs und der Schweiz (DOP) eine eigene Patientenleitlinie entwickelt worden, die im Oktober 2003 verabschiedet wurde und im Internet unter der Leitlinienhomepage (www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien) abrufbar ist.

Osteoporose ist ein klassisches Beispiel für eine interdisziplinäre Erkrankung, die zur Erzielung eines bestmöglichen Behandlungserfolges neben der koordinierten Zusammenarbeit mehrerer medizinischer Fachrichtungen auch die Einbeziehung des Betroffenen erfordert. Die Diagnose Osteoporose bedeutet in den meisten Fällen für den Patienten eine lebenslange Konfrontation mit diesem Krankheitsbild und seinen vielschichtigen Behandlungsmöglichkeiten. Für eine solche lang dauernde Compliance ist eine frühzeitige und respektvolle Einbindung des Betroffenen in die Diagnoseabläufe und Therapieentscheidungen von essenzieller Wichtigkeit.

Bessere Information, freie Arztwahl, mehr Mitbestimmung bei der Wahl der Behandlung: Das sind die zentralen Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten in Europa. Mit der technischen Entwicklung und der verbesserten Allgemeinbildung hat sich die Rolle der Patienten verändert. Von passiven und abhängigen Empfängern einer medizinischen Behandlung entwickeln sie sich mehr und mehr zu informierten und proaktiven Teilnehmern im Gesundheitswesen. Sie wollen Eigenverantwortung übernehmen, in die Therapieentscheidungen einbezogen werden und fordern ein partnerschaftliches Verhältnis zwischen Arzt und Patient. Tendenziell legen jüngere Menschen größeren Wert auf Mitbestimmung bei der Therapie als die sogenannte ältere Generation.

Das Recht auf umfassende Aufklärung und Information über Diagnose, Behandlung, Risiken und Alternativen stellt ein ausdrückliches Patientenrecht dar und wird zunehmend von Patienten eingefordert. Die wichtigste Informationsquelle ist in den EU-Ländern der behandelnde Arzt, aber auch Telefon-Hotlines, Printmedien und das Internet werden durch die Patienten genutzt.

Besonders das Internet wird immer mehr zur Informationsquelle für Betroffene. Hier sind Laien jedoch überfordert. Sie wenden sich mit diesen Rechercheergebnissen an den Arzt ihres Vertrauens und erwarten hier eine fachkundige Beratung. Patienten wünschen nicht Information an sich, sondern individuellen Expertenrat aus vertrauenswürdiger Quelle. Vor allem Frauen befassen sich mit allen Aspekten ihrer Erkrankung und wünschen sich über die medikamentöse Therapie hinaus auch Informationen über Belange des Lebensstils und „Bewältigungsstrategien“. Auch hier ist der behandelnde Arzt die bevorzugte Informationsquelle.

Patienten wollen neben Fachinformationen vor allem Wertschätzung und eine vertrauensvolle Beziehung. Hier gleichen sich subjektive Erfahrungen von Patienten und empirische Untersuchungen: Zeitmangel, unzureichende Kommunikationsbereitschaft, mangelndes Einfühlungsvermögen, Unverständnis für den subjektiven Leidensdruck und Unverständlichkeit der verwendeten medizinischen Fachausdrücke sind die am häufigsten genannten Kritikpunkte, die Patienten Ärzten vorwerfen.

Die Mitteilung einer Diagnose ist für einen Patienten mehr als die einmalige Vermittlung von Fakten, es handelt sich hierbei um einen Prozess, der den gesamten Krankheitsverlauf begleitet – und nach Verarbeitung des ersten Schocks vielfältige Fragen aufwirft. Besonders wenn es darum geht, schlechte Nachrichten zu vermitteln, ein informiertes Einverständnis zu medizinischen Interventionen zu erzielen oder beim Ansprechen psychosozialer Probleme geraten viele Ärzte in ernsthafte Schwierigkeiten.

Tatsache ist, dass die Bedeutung der Kommunikation von vielen Medizinerinnen unterschätzt wird. Wenn überhaupt, so wird sachlich informiert, aber eine professionelle Kommunikation weist zwei miteinander in Beziehung stehende, aber analytisch unterscheidbare Dimensionen auf: eine kognitiv-informative und eine affektiv-motivationale Ebene.

Carl Rogers formulierte folgende Kernvariable der professionellen Gesprächsführung:

1. Wertschätzung und Akzeptanz
2. Authentizität
3. Empathie

Diese professionelle Gesprächsführung zwischen Arzt und Patient erweist sich als wesentlicher Faktor für den Therapieerfolg, die Compliance, die Patientenzufriedenheit und die Lebensqualität. Fallstudien belegen, dass Ärzte mit guten Kommunikationsfähigkeiten als gute Mediziner gelten, auch wenn das aus fachlicher Sicht nicht immer zutrifft. Patienten wünschen sich eine vertrauensvolle Beziehung zu ihrem Arzt. Sie wollen wertgeschätzt und „als Mensch“ ernst genommen werden. Hier gilt es neben der Sachinformation auch den Beziehungsaspekt der Kommunikation, die emotionale Einschätzung des Gegenübers, zu berücksichtigen. Diese wird nonverbal kommuniziert und ist entscheidend für die Akzeptanz einer Therapieempfehlung durch den Patienten.

Besonders die therapiebegleitenden Aspekte wie die Änderung des Lebensstils, Ernährung, Bewegung und umfassende Schmerztherapie stellen für Osteoporosepatienten

eine große Herausforderung dar. Diese Themen sollten bei einem guten Arzt-Patient-Gespräch ebenso selbstverständlich sein wie der Hinweis auf Unterstützungseinrichtungen wie Selbsthilfegruppen und Rehabilitationseinrichtungen.

Für Betroffene bedeutet die Diagnose Osteoporose eine gravierende Veränderung der Alltagsroutine für viele Jahre. Dies kann zu Stress, Unsicherheit, Verweigerung oder Überreaktionen führen. Professionelles Kommunikationsverhalten, bestehend aus sachlicher Information, Empathie und Motivation, ist hier die Basis für ein partnerschaftliches Zusammenwirken von Arzt und Patient. Gemeinsam getroffene Therapieentscheidungen werden von den Patienten eigenverantwortlich mitgetragen und verbessern die Compliance, den Therapieerfolg, die Patientenzufriedenheit und damit die Lebensqualität der Osteoporosepatienten.

Coulter A, Magee H. *The European Patient of the Future*. Maidenhead: Open University Press 2003; ISBN 335 21187 9.

Huber E. Gesundheit und Kommunikation. *Communications* 1994; 19 (2–3): 161.

Fallowfield L. Giving bad and sad news. *Lancet* 1993; 341: 476–8.

Squier RW. A Model of Empathic Understanding an Adherence to Treatment Regimens in Practitioner Patient Relations. *Soc Sci Med* 1990; 30(3): 325–99.

Guadagnoli E, Ward P. Patient participation in decision-making. *Soc Sci Med* 1998; 47(3): 329–39.

Di Blasi Z, et al. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001; 257: 757–62.

8.10 Defizite in Aus- und Weiterbildung

Die Osteoporose und andere Formen muskuloskeletaler Erkrankungen und metabolischer Osteopathien werden im derzeitigen Aus- und Weiterbildungssystem nur wenig abgebildet. In der klinischen Ausbildung beschränkt sich die Darstellung in vielen Fällen auf eine Doppelstunde Vorlesung oder Kurs. Entsprechend gering sind die Kenntnisse und das Problembewusstsein vieler Ärzte bezüglich muskuloskeletaler Probleme (Akesson et al. 2003). Zahlreiche Aspekte der Osteoporose fallen in Bereiche, die kein wesentlicher Bestandteil der Weiterbildung der Fachgebiete sind, die sich mit der Osteoporose überwiegend beschäftigen. So werden Orthopäden wenig in der Differenzialdiagnostik metabolischer Stoffwechselstörungen und der dazu gehörenden Labordiagnostik weitergebildet, während Endokrinologen wenig bezüglich einer speziellen Schmerztherapie und physiotherapeutischer Maßnahmen weitergebildet werden. Derzeit gibt es keine Weiterbildung, die diese momentan als fachübergreifend empfundenen Aspekte der Osteologie unter einer gemeinsamen Weiterbildung vereint. Der DVO bietet deshalb seit einiger Zeit ein Curriculum an, das diese Aspekte in speziellen zertifizierten Weiterbildungskursen an osteologisch interessierte Ärzte vermittelt (s. unter www.dv-osteologie.org). Ein großes Defizit in der Aus- und Weiterbildung ist der Mangel an akademischen Abteilungen, die sich in Deutschland mit osteologischen Themen befassen.

Akesson K, Dreinhofer KE, Woolf AD. Improved education in musculoskeletal conditions is necessary for all doctors. *Bull World Health Organ* 2003; 81(9): 677–83.

8.11 Möglichkeiten der Implementierung

Der DVO hat unmittelbar nach Verabschiedung des Leitlinienentwurfs Veranstaltungen angeboten, auf denen sich regionale und überregionale Osteoporoseexperten mit den neuen Leitlinien vertraut machen und die Inhalte diskutieren konnten.

Der DVO hat ein Curriculum zur Weiterbildung zum Osteologen DVO entwickelt (www.dv-osteologie.org), das inzwischen mehr als 1 500 Ärzte (Orthopäden, Endokrinologen, Rheumatologen und andere Fachrichtungen) durchlaufen und mit einer Zertifizierung abgeschlossen haben. Das Curriculum dient der Qualitätssicherung bei der Behandlung osteologischer Patienten. Im Rahmen des Curriculums nimmt die Präsentation mit den Leitlinieninhalten einen großen Raum ein. Ärzte, die sich für den Osteologen DVO weitergebildet haben, müssen sich in 5-jährigen Abständen mithilfe des DVO ausgerichteter Veranstaltungen neu zertifizieren. Auch bei dieser Rezertifizierung werden die Leitlinieninhalte einen großen Stellenwert haben. Es findet auf diese Weise eine unmittelbare Schulung der in der Diagnostik und Therapie der Osteoporose ausgewiesenen Kollegen statt.

Hersteller von DXA-Geräten entwickeln zurzeit Befundmitteilungen der Knochendichteauswertungen, die unmittelbar an die neue Version der DVO-Leitlinie angepasst werden, sodass auch direkt bei der Knochendichtemessung eine Anknüpfung an die Leitlinieninhalte besteht.

Der DVO hat im März 2006 eine Schulungskommission für Patientenschulungen eingerichtet, die Curricula für Patientenschulungen evaluieren und zertifizieren soll. Dies bietet die Möglichkeit, über Schulungen die Leitlinieninhalte direkt dem Patient zu vermitteln. Unterstützend wird auf der Grundlage der Leitlinien eine Aktualisierung der in Zusammenarbeit zwischen DVO und DOP erstellten Patientenleitlinie erfolgen, die dem Patienten weitere Möglichkeiten der Information bietet.

Der DVO hat im Jahr 2005 einen Entwurf für ein Disease-Management-Programm erstellt, der detaillierte Handlungsabläufe und Qualitätskriterien bei der Diagnostik und Therapie der Osteoporose beschreibt und die Leitlinienimplementierung zur Grundlage hat.

8.12 Wo besteht besonderer Forschungsbedarf?

Bei der Erarbeitung der Leitlinie hat die Arbeitsgruppe auch einen Katalog von offenen Fragen zu allen Bereichen von der Prävention bis zur Therapiekontrolle erstellt, deren Beantwortung besonders wichtig ist und die deshalb nachfolgend als prioritäre Forschungsziele formuliert wurden.

Prävention der Osteoporose

- Es ist unklar, ob und welche Möglichkeiten es gibt, einer Osteoporose und einer Frakturgefährdung nachhaltig vorzubeugen.
- Das Ausmaß der erreichbaren Fraktursenkung durch Kraft- und Koordinationstraining ist ungenügend bekannt.
- Die optimale Versorgung mit Kalzium und Vitamin D₃ außerhalb der Situation von Alten- und Pflegeheimen ist in Bezug auf die Frakturnrate nicht geklärt.

Risikofaktoren

- Es ist unklar, was sich pathogenetisch hinter dem Risikofaktor Alter verbirgt. Es besteht hier ein großer Forschungsbedarf, Veränderungen der Knochenqualität und der Knochenstruktur zu finden, die sich mit dem Alter unabhängig von der Knochendichte verändern und das Frakturrisiko bestimmen.

Diagnostik von Frakturen und Risikopersonen

- Es besteht Forschungsbedarf in der besseren klinischen Differenzierung zwischen Wirbelkörperfrakturen und anderen Ursachen von Rückenschmerzen.
- Es besteht Forschungsbedarf in der besseren differenzialdiagnostischen bildgebenden Abgrenzung von Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper von anderen Deformitäten.
- Die Einbindung des quantitativen Ultraschalls über die Rolle eines Risikofaktors für Frakturen hinaus an die therapeutische Effizienz von Osteoporosemedikamenten ist ungeklärt.
- Die Einbindung von Risikofaktoren, die sich in Einzelstudien als prognostisch bedeutend erwiesen haben, ist in Bezug auf die Interaktion mit den bekannten Risikofaktoren oft unklar.

Therapie der Osteoporose

- Es ist unklar, ob eine spezifische medikamentöse Therapie bei einem hohen Gesamtfakturrisiko auch bei T-Werten $> -2,0$ wirksam ist.
- Es ist unklar, wie lange eine spezifische medikamentöse Therapie durchgeführt werden kann (soll), um das Frakturrisiko möglichst langfristig zu senken.
- Es ist unklar, wann eine medikamentöse Therapie im Anschluss an eine Therapiepause wieder aufgenommen werden soll.
- Es gibt noch keine aussagekräftigen Daten auf Frakturebene zur Kombination bzw. einer sequenziellen Therapie mit mehr als einem Osteoporosemedikament.
- Wie bei den meisten Therapiestudien sind auch bei den Therapiestudien zur Osteoporose polymorbide ältere Patienten oft unterrepräsentiert, sodass Studien, die diese Patienten einschliessen, erforderlich sind.
- Es fehlen Langzeitdaten zur Nutzen-Schadens-Abwägung der Kypho- und Vertebroplastie.
- Es fehlen Studien zu den Besonderheiten physiotherapeutischer Maßnahmen und der medikamentösen Schmerztherapie bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen.
- Kosten-Nutzen-Schaden-Abwägungen einer medikamentösen Therapie liegen für den deutschsprachigen Raum nicht vor.

Monitoring von Risikopersonen

- Es ist unklar, welche Form des Therapiemonitorings unter einer medikamentösen Therapie angebracht ist.

9 Autorinnen und Autoren, Ablauf der Leitlinienerstellung

9.1 Arbeitsgruppenmitglieder

Nachfolgend sind die Arbeitsgruppenmitglieder in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt, die sich an der Erarbeitung der Leitlinie beteiligt haben. Angegeben sind die Fachrichtung, das „Mandat“ der jeweiligen Fachgesellschaft und die Interessenskonflikte.

Prof. Dr. med. Erika Baum

Dresdener Straße 34

35444 Biebertal

Tel: 06409-7076

Fax: 06409-2878

064092007-0001@t-online.de

Fachrichtung: Allgemeinmedizin

Mandat: DEGAM

Prim. Dr. Peter M. Bernecker

Geriatriezentrum Baumgarten

Hütteldorferstraße 188

1140 Wien

Österreich

Tel: +43-1-910 34 2107

Fax: +43-1-91034 2109

peter.bernecker@wienkav.at

Fachrichtung: Geriatrie

Mandat: Österreichische Gesellschaft zur Erforschung des Knochen- und Mineralstoffwechsels

„Conflicts of Interest“: Vortragstätigkeit: Fa. Viatris, MSD, Eli Lilly; Klinische Studien:

Fa. Baxter, Viatris

Prof. Dr. med. Martina Dören

(korrespondierendes Mitglied)

Charité Campus Benjamin Franklin

Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit

Hindenburgdamm 30

12200 Berlin

Tel: 030-8445-3227

Fax: 030-8445-2352

martina.doeren@charite.de

Fachrichtung: Frauengesundheitsforschung Gynäkologie

Mandat: DVO

„Conflicts of Interest“: Vortragstätigkeit: für pharmazeutische Firmen keine; Klinische Studien: Organon, Pfizer, Wyeth; Tätigkeit als Konsultantin: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung relevante Patente; keine Stiftungsprofessur: Vertrag der Freien Universität Berlin mit Lilly Deutschland GmbH (kein Vertrag zwischen der Stifterin und der Stiftungsprofessorin)

Prof. Dr. med. Reiner Dreher

Rheumakrankenhaus

Kaiser-Wilhelm-Straße 9

55543 Bad Kreuznach

Tel: 0671-93-2230

Fax: 0671-93-2990

Prof.Dreher@rheuma-heilbad.de

Fachrichtung: Rheumatologie

Mandat: DVO und Verbindungsmann zur DVO-Leitlinie zur Glucocorticoid-induzierten Osteoporose

„Conflicts of Interest“: Vortragstätigkeit: MSD, Procter & Gamble, Mitglied REKO Süd West; Unterstützung Studentenseminar Fa. Essex; Anwendungsbeobachtungen Fa. Lilly, Teilnahme Impact-Studie Fa. Aventis, Pharma Sponsoring, jährliche Arbeitstreffen ARRP; Kooperatives Rheumazentrum Mainz, Bad Kreuznach, MSD, Aventis, Lilly, Opfermann, Sponsoren Kunstaussstellung DGRh 2003, Fa. Opfermann, MSD

PD Dr. rer. nat. Klaus Engelke

Institut für Physikalische Medizin

Universität Erlangen

Krankenhausstraße 12

91054 Erlangen

Tel: 09131-8522829

Fax: 09131-8522824

klaus.engelke@imp.uni-erlangen.de

Fachrichtung: Medizinphysik

Mandat: DVO

„Conflicts of Interest“: Vortragstätigkeit: Henning Berlin – Sanofi-Synthelabo, Procter & Gamble; Teilnahme an unterstützen Veranstaltungen: Aventis, Lilly, Novartis, Wyeth Pharma, Servier, Opfermann, Byk Gulden, Strathmann; Klinische Studien: Henning Berlin Sanofi-Synthelabo, Servier Tätigkeit als Konsultant: Synarc

Prof. Dr. Dieter Felsenberg

Universitätsklinikum Benjamin Franklin

Zentrum für Muskel- und Knochenforschung

Hindenburgdamm 30

12200 Berlin

Tel: 030-8445-3046

Fax: 030-793-5918

dieter.felsenberg@charite.de

Fachrichtung: Radiologie

Mandat: DVO

„Conflicts of Interest“: Beratertätigkeit: Amgen, Aventis, Lilly, MSD, Novartis, P & G, Servier; Klinische Studien der Phase II/III: Kyphon, Lilly, MSD, Novartis, Organon, Pfizer, Roche, Schering, Servier, Wyeth; IIT-Studien: Chugai, MSD

Prof. Dr. rer. nat. Claus-Christian Glüer

Medizinische Physik
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Michaelisstraße 9
24105 Kiel
Tel: 0431-597-3156
Fax: 0431-597-3127
glueer@rad.uni-kiel.de
Fachrichtung: Medizinphysik
Mandat: DVO

„Conflicts of Interest“: Vortragstätigkeit: MSD, Lilly, P & GP, Aventis; Forschungsgrants: Lilly, P & GP, Aventis, Pfizer, GRY; Konsultant: Lilly, Demetech, Synarc, Glaxo, Roche, IGEA, Sunlight

Dr. med. Siegfried Götte

Albert-Schweitzer-Straße 9a
82008 Unterhaching
Tel: 089-618-783
Fax: 089-611-1154
goette@bvonet.de
Fachrichtung: Orthopädie
Mandat: DVO

„Conflicts of Interest“: Vortragstätigkeit: MSD, Lilly, P&G, Mitglied REKO Südbayern, Opfermann; Impact Studie, Teriparatid-Studie

Dr. med. Markus Gulich

Abt. Allgemeinmedizin
Universität Ulm
Helmholtzstrasse 20
89069 Ulm
Tel: 0731-50-31103 (31101)
Fax: 0731-50-31109
markus.gulich@medizin.uni-ulm.de
Fachrichtung: Allgemeinmedizin
Mandat: DEGAM

„Conflicts of Interest“: Teilnahme an unterstützten Veranstaltungen: Schwabe Arzneimittel, Tätigkeit als Konsultant: Rölke Pharma

Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie

Leiter des Schwerpunkts Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie

Baldingerstraße

Frauen- und Kinderklinik

35033 Marburg

Tel: 06421-2866486

Fax: 06421-2867070

hadji@uni-marburg.de

Fachrichtung: Gynäkologie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: AstraZeneca, Aventis, GE Lunar, Grünenthal, Hoffmann-La Roche, Jena Pharm, Lilly Deutschland, Merckle, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Pharmacia, Procter & Gamble, Solvay, Wyeth; Klinische Studien: Aventis/Procter & Gamble, Bristol-Myers Squibb Oncology, Rotta Pharma/Opfermann, Pfizer Oncology, Solvay, GE Lunar, IGEA, Lilly, MEI/Hologic, Novo Nordisk, Inter Active Systems, Novartis Oncology; Tätigkeit als Konsultant: Pfizer Oncology, Rotta/Opfermann Arzneimittel

PD Dr. med. Michael Jergas

St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind

Werthmannstraße 1

50935 Köln

Tel: 0221-4677-1800

Fax: 0221-4677-1808

mjergas@t-online.de

Fachrichtung: Radiologie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: MSD, P & G

Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk

Medizinische Universitätsklinik

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

Tel: 06221-56-8604

Fax: 06221-6865

Christian.Kasperk@med.uni-heidelberg.de

Fachrichtung: Endokrinologie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: MSD, Procter & Gamble, Kyphon

PD Dr. med. Marius Kraenzlin

Missionsstrasse 24

4055 Basel

Schweiz

Tel: 0041-61-264-97-97

Fax: 0041-61 264 97-96

marius.kraenzlin@unibas.ch

Fachrichtung: Endokrinologie

Mandat: Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: Aventis Schweiz, Lilly Schweiz, Merck, Sharp & Dohme (MSD); Klinische Studien (unrestricted educational grant/multisponsored): Aventis, Merck, Sharp & Dohme (MSD), Nycomed, Robapharm; Tätigkeit als Konsultant: Lilly Schweiz

Prof. Dr. med. Hans-Peter Kruse

Osteoporosezentrum Hamburg-Neuer Wall

Praxis und Forschungsinstitut Dr. Frieling

Neuer Wall 32

20354 Hamburg

Tel: 040-3609980-0

Fax: 040-3609980-1

h.kruse@uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

Abt. für Nephrologie und Osteologie

Martinistraße 52

20246 Hamburg

Tel 040-42803 -3942

Fax 040-42803-5466

h.kruse@uke.uni-hamburg.de

Fachrichtung: Innere Medizin

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit und Teilnahme an gesponserten Veranstaltungen: Procter & Gamble, Aventis Pharma, MSD Sharp & Dohme, Lilly; Forschungsunterstützung: Wyeth, Hoffmann-La Roche; Tätigkeit als Konsultant: Procter & Gamble

PD Dr. med. Andreas Kurth

Orthopädische Universitätsklinik Stiftung Friedrichsheim

Marienburgstraße 2

60528 Frankfurt

Tel: 069-6705-234

Fax: 069-6705-394

a.kurth@em.uni-frankfurt.de

Fachrichtung: Orthopädie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Procter & Gamble (Art Team Advisory Board, Vorträge, Workshops), Aventis (Vorträge, Pressekonferenzen, Workshops organisiert), Lily (Organisation von Veranstaltungen, Grundlagenforschung), Roche (Advisory Board Bondronat Onkologie, Grundlagenforschung Onkologie, Workshops Onkologie, Vorträge Onkologie, Vortrag [geplant] Ibandronat Osteoporose), Servier (Vortrag [geplant]), Novartis (Teilnahme an einer klinischen Studie), Amgen (Grundlagenforschung, Studienteilnahme)

Bis 1. Oktober 2004:

PD Dr. med. Stefan Lange

Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Universitätsstraße 150

44801 Bochum

Tel: 0234-32-27914

Fax: 0234-32-14325

stefan.f.lange@ruhr-uni-bochum.de

Fachrichtung: Biometrie/Epidemiologie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Klinische Studien/Forschungsunterstützung: Sanofi-Synthelabo, MSD Sharp & Dohme; Tätigkeit als Konsultant: Sanofi-Synthelabo

Prof. Dr. med. Georg Leb

Med. Universitätsklinik

Auenbrugger Platz 15

8036 Graz

Österreich

Tel: 0043-316-385-2383

Fax: 0043-316-385-3428

georg.leb@kfunigraz.ac.at

Fachrichtung: Endokrinologie

Mandat: Österreichische Gesellschaft zur Erforschung des Knochen- und Mineralstoffwechsels

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: Aventis, Merck-Sharp & Dohme (MSD), Lilly, Novartis, Roche; Klinische Studien: Aventis, MSD, Lilly, Novartis, Roche, Viatris, Amgen; Tätigkeit als Konsultant: MSD, Lilly, Novartis, Roche, Servier

Dr. med. Dieter Lüttje

Klinik für Geriatrie am Klinikum Osnabrück

Sedanstraße 115

49090 Osnabrück

Tel: 0541-405-7200

Fax: 0541-405-7299

luettje@klinikum-osnabrueck.de

Fachrichtung: Geriatrie

Mandat: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: MSD Sharp & Dohme, Novartis, Procter & Gamble, Roche, Servier, Janssen-Cilag (Schmerztherapie); Sponsoring für Fortbildung: MSD Sharp & Dohme, Lilly, Servier; Tätigkeit als Konsultant: Röhlke

Prof. Dr. med. Helmut W. Minne

Klinik Der Fürstenhof

Am Hylligen Born 7

31812 Bad Pyrmont

Tel: 05281-151402

Fax: 05281-151100

minne@staatsbad-pyrmont.de

Fachrichtung: Endokrinologie/Rehabilitation

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Fortbildungen: MSD Sharp und Dohme, Procter & Gamble, Aventis, Lilly, Clinical Advisory Board: MSD; Leitung klinischer Studien: Lilly, Medi Bayreuth: gemeinsame Entwicklung einer Rückenorthese, ständige Beratung, Durchführung einer Studie zur Wirkung dieser Orthese

Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter

Evangelisches Krankenhaus Lutherhaus

Medizinische Klinik I

Hellweg 100

45276 Essen

Tel: 0201-805-1847

Fax: 0201-805-2185

Johannes.Pfeilschifter@lutherhaus.de

Fachrichtung: Endokrinologie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: Aventis, GlaxoSmithCline, Henning Berlin Sanofi-Synthelabo, Hoffmann-La Roche, Lilly Deutschland, Orion Pharma, Merck, MSD Sharp & Dohme, Merckle, Procter & Gamble, Servier Deutschland; Klinische Studien: Aventis, Bayer, Gry-Pharma, Henning Berlin Sanofi-Synthelabo, Hoffmann-La Roche, Lilly, MSD Sharp & Dohme; Tätigkeit als Konsultant: Hoffmann-La Roche, Leo Pharma, Merckle, Opfermann Arzneimittel, Procter & Gamble

Prof. Dr. med. Ludger Pientka

Klinik für Altersmedizin und Frührehabilitation

Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

Marienhospital Herne

Widumerstraße 8

44627 Herne

Tel: 02323-499-2400

Fax: 02323-499-387

Ludger.Pientka@ruhr-uni-bochum.de

Fachrichtung: Geriatrie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Merckle, Procter & Gamble, Servier Deutschland; Tätigkeit als Konsultant: MSD Sharp & Dohme

Prof. Dr. med. Johann Diederich Ringe

(korrespondierendes Mitglied)

Klinikum Leverkusen

Medizinische Klinik 4

Dhünnberg 60

51375 Leverkusen

Tel: 02141-132291

Fax: 02141-132294

Ringe@klinikum-lev.de

Fachrichtung: Innere Medizin

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit, klinische Studien und Consulting für: MSD, Procter & Gamble, Lilly, Servier

Dr. med. Christa Scheidt-Nave

Robert-Koch Institut

Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung

FG 22, Epidemiologie nicht übertragbarer Erkrankungen, Umweltmedizin

Seestraße 10

13353 Berlin

Tel: 01888-754-3168

scheidt-navec@rki.de

Fachrichtung: Epidemiologie

Mandat: DVO

Seit Juli 2005:

Dr. med. Hermann Schwarz

Niedergelassener Orthopäde, Schmerztherapie

Konrad-Schott-Straße 24

72250 Freudenstadt

Tel: 07441-952658

Fax: 07442-85212

schwarz-freudenstadt@t-online.de

Fachrichtung: Arzt für Orthopädie, Arzt für Physikalische und Rehabilitative Medizin, Spezielle Schmerztherapie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Klinische Studien/Forschungsunterstützung: MSD Sharp & Dohme, Sanofi-Aventis, Bort GmbH, Eli Lilly, Procter & Gamble GmbH, Nycomed; Vortragstätigkeiten: MSD Sharp & Dohme, Sanofi-Aventis, Eli Lilly Company, Procter & Gamble GmbH, Servier, Janssen-Cilag, Pfizer, GlaxoSmithCline, Hoffmann-La Roche, Grünenthal, Mundipharma

Dr. med. Jutta Semler

Immanuel Krankenhaus Rheumaklinik

Königstraße 63

14109 Berlin

Tel: 030-80505-626

Fax: 030-80505-630

j.semmler@immanuel.de

Fachrichtung: Endokrinologie/Rheumatologie

Mandat: DOP

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: Lilly, MSD, Procter/Aventis, Kahl, GSK/Roche, Merckle, Strathmann, Opfermann, Lunar; Klinische Studien: Lilly, Servier, MSD, Novartis, Procter & Gamble; Sonstige Industriekontakte: REKO – Chair (Procter/

Aventis), IFO – Mitglied (Procter/Aventis), Kuratorium Knochengesundheit – Vorsitzende; Industrie-Pool: Procter/Aventis, MSD, Lilly, GSK/Roche, Novartis, Servier, Merckle, Opfermann, Orion, Gry-Pharma, Strathmann, Rölke

Seit Juli 2005:

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Joachim Trampisch

Dr. med. Burkhard Dasch

Ruhr-Universität Bochum

Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Universitätsstraße 150

44801 Bochum

Tel: 0234-32-27790

Fax: 0234-32-14325

hans.j.trampisch@ruhr-uni-bochum.de

Fachrichtung: Biometrie, Epidemiologie

Mandat: DVO

„*Conflicts of Interest*“: Vortragstätigkeit: Sanofi-Aventis; Klinische und epidemiologische Studien: Sanofi-Aventis, MSD Sharp & Dohme; Tätigkeit als Berater: Sanofi-Aventis, Schwarz Pharma

Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Weber

Med. Universitätsklinik

Auenbrugger Platz 15

8036 Graz

Österreich

Tel: 0043-316-385-2383

Fax: 0043-316-385-3428

kurt.weber@kfunigraz.ac.at

Fachrichtung: Endokrinologie

Mandat: DOP

„*Conflicts of interest*“: Vortragstätigkeit: MSD, Eli Lilly, Roche, Merck, Takeda, Stratec, UCB Pharma, Janssen-Cilag, Novartis; Konsultant: Unilever, UCB Pharma; Projektbezogene Sponsorgelder als Leiter der „Aktion gesunde Knochen“: MSD, Eli Lilly, Roche, Janssen-Cilag

9.2 Ablauf der Leitlinienerstellung (Tab. 37)

Nominierungsprozess der Arbeitsgruppenmitglieder

Der Nominierungsprozess erfolgte durch Beschlussfassung des DVO und ist schriftlich im Protokoll der DVO-Mitgliederversammlungen vom 14.09.2003 und 12.12.2003 festgehalten:

1. Nach diesem Beschluss wurden einige der Arbeitsgruppenmitglieder durch die Delegierten der DVO-Gesellschaften direkt benannt. Dies erfolgte aufgrund eines Listenvorschlags und zusätzlicher Nennungen nach folgenden Kriterien: Vorerfahrung bei der Leitlinienerstellung, Repräsentativität bezüglich Fachgruppen und

Versorgungsstrukturen, besondere Expertise auf einem bestimmten Sektor der Epidemiologie, Diagnostik oder Therapie der Osteoporose.

2. Zusätzlich wurden je zwei Repräsentanten der Allgemeinmedizin mit Expertise auf dem Gebiet der Osteoporose durch die Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) benannt.
3. Benannt wurden auch 2 Repräsentanten der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochen- und Mineralstoffwechsels und der Schweizer Vereinigung gegen Osteoporose, um den länderspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden.
4. Benannt wurden ferner 2 Repräsentanten durch den Dachverband der deutschsprachigen Osteoporose-Selbsthilfegruppenverbände und Patientenorientierten Osteoporose-Organisationen (DOP), um die Beteiligung und Interessen der Patienten an der Leitlinienerstellung sicherzustellen.

Grundlagen der Mitgliedschaft

Der DVO hat seine Zustimmung zur Benennung der Arbeitsgruppenmitglieder an das Vorliegen bestimmter Voraussetzungen geknüpft. Die Benennung kann begründet widerrufen werden, wenn diese Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind:

1. Die Arbeitsgruppenmitglieder waren vor Beginn ihrer Mitwirkung zur Offenlegung aller potenziellen Interessenskonflikte verpflichtet. Dies beinhaltet Vortragstätigkeiten, Teilnahme an unterstützten Veranstaltungen, Forschungsunterstützung, Tätigkeit als Konsultant u.Ä., Aktienbesitz, sonstige Firmenanteile oder sonstigen Formen der Unterstützung. Offengelegt wurden alle Beziehungen zu pharmazeutischen oder anderen Unternehmen, die derzeit mit Produkten auf dem Gebiet der Osteoporose präsent sind, bei Beginn und im Zeitraum der Leitlinienerstellung. Die Arbeitsgruppenmitglieder waren damit einverstanden, dass diese potenziellen Interessenskonflikte im Internet und in den Langfassungen der Leitlinien publiziert werden. Neue potenzielle Interessenskonflikte während der Erstellungen der Leitlinien wurden mitgeteilt.
2. Die Arbeitsgruppenmitglieder haben sich verpflichtet, die selbst gewählte Geschäftsordnung der Arbeitsgruppe bezüglich der Beschlussfassung zu beachten.
3. Die Arbeitsgruppenmitglieder sehen als Grundlage der Erstellung der Leitlinien die Kriterien der evidenzbasierten Medizin.
4. Die Arbeitsgruppenmitglieder haben dem DVO räumlich unbeschränkt und für die Dauer des gesetzlichen Urheberrechts die mit der Erstellung der Leitlinien entstehenden urheberrechtlichen Verwertungsrechte ihrer Beiträge für diese und alle folgenden Auflagen übertragen.
5. Die Mitwirkung der Arbeitsgruppenmitglieder an der Leitlinienerstellung ist ehrenamtlich. Reisekosten werden erstattet.

Abstimmungskriterien

Die Arbeitsgruppenmitglieder haben hierzu folgende Regel festgelegt: Ein Antrag wird angenommen bei einer Zweidrittelmehrheit der Abstimmenden. Zusätzlich müssen diese zwei Drittel mindestens 50 aller Arbeitsgruppenmitglieder repräsentieren.

Bei Konsensusprozessen, die per E-Mail-Kommunikation erfolgen, wurde festgelegt, dass wie oben verfahren wird, dass zusätzlich aber Nichtrückmeldungen nicht in das

Abstimmungsergebnis eingehen. Für eine Abstimmung steht zunächst ein Zeitraum von 14 Tagen zur Verfügung. Danach bekommen diejenigen, die nicht abgestimmt haben, eine Erinnerungsmail und nochmals 7 Tage, um doch noch abstimmen zu können.

9.3 Kritische Bewertung der Leitlinienerstellung

Die Komplexität des Themas und die große Zahl von Originalpublikationen machen eine systematische Bewertung aller Aspekte der Osteoporose inzwischen fast unmöglich. Im Vergleich zu zahlreichen internationalen Leitlinien sind die DVO-Leitlinien bei gleicher Grundaussage in vielen Entscheidungskriterien sehr konkret, ohne dass pragmatisch gewählte Dichotomisierungen bei fließenden Risiken durch eine Evidenz klar belegt wäre. Dies erleichtert aber erheblich die praktische Anwendung der Leitlinie durch den Nichtspezialisten. Die Arbeitsgruppe hat diesen Punkt diskutiert. Aufgrund der positiven Resonanz der ersten Leitlinienversion in Hinblick auf solche konkreten Empfehlungen wurden diese auch in der überarbeiteten Version beibehalten. In den vergangenen 5 bis 10 Jahren hat unser Wissen um die Osteoporose und ihre Folgeerscheinungen erheblich zugenommen. Das Gleiche gilt für die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Die Arbeitsgruppe konnte deshalb für ihre Empfehlungen auf eine große Zahl von Studienergebnissen mit einem sehr hohen Evidenzgrad zurückgreifen, was für viele andere medizinische Fragestellungen derzeit noch nicht der Fall ist. Auf der anderen Seite ist sich die Arbeitsgruppe bewusst, dass viele zentrale Entscheidungspunkte der Diagnostik und Therapie der Osteoporose derzeit noch ungenügende evaluiert sind und dass die Empfehlungen der Arbeitsgruppe hier mehr einen Konsensuscharakter annehmen, als sich auf eine gute Datenlage zu stützen. Dies gilt für alle Punkte, die unter Kapitel 8.12 zum Thema Forschungsbedarf aufgelistet sind.

Festlegung des Schwellenwertes für eine medikamentöse Therapieindikation

Ein zentrales Thema der Leitlinie sind die diagnostischen und therapeutischen Schwellen in Abhängigkeit vom Gesamtfrakturrisiko. Während es aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Daten gut möglich ist, absolute 10-Jahres-Frakturrisiken für alle Altersgruppen in Abhängigkeit der wichtigsten Risikofaktoren gleich zu benennen, gibt es derzeit noch keine Analysen, die die Abwägung einer diagnostischen und therapeutischen Entscheidung auf dem Boden einer Kosten-Nutzen-Schaden-Abwägung ermöglichen würde. Die Arbeitsgruppe hat sich deshalb bezüglich der Behandlungsbedürftigkeit der Höhe des Gesamtfrakturrisikos an medizinisch und gesellschaftlich akzeptierten Index-Situationen orientiert (z. B. 50- bis 60-jährige Frau mit einer niedrigen Knochendichte und einer Wirbelkörperfraktur, 70-jährige Frau mit einer erniedrigten Knochendichte und Zusatzrisiken für Frakturen). Die diagnostische Schwelle von 20% 10-Jahres-Frakturrisiko und die therapeutische Schwelle von 30% 10-Jahres-Frakturrisiko für Wirbelkörper- oder proximale Femurfrakturen sind dabei im Vergleich zu anderen Volkserkrankungen sehr konservativ angesetzt.

Wünschenswerte versus tatsächliche Versorgung

Das primäre Ziel dieser Leitlinie ist es, interessierten Ärzten und – nach Fertigstellung der aktualisierten Patientenleitlinie – interessierten Patienten eine praktikable Hilfe der derzeit am besten fundierten Maßnahmen zu Prophylaxe, Diagnostik und Therapie zur Verfügung zu stellen. Bereits in anderen Kapiteln der Leitlinie ist angeklungen, dass sich die Leitlinie dabei primär an dem orientiert, was sinnvoll ist, und nicht an dem, was aufgrund der derzeitigen Versorgungsstrukturen möglich ist. Die Arbeitsgruppe ist sich dabei im Klaren, dass eine vollständige Implementierung der Leitlinie bei den momentan bestehenden Vorgaben und Versorgungsstrukturen z. T. schwierig sein könnte (s. auch Kap. 8.2), sieht es aber nicht als ihre Aufgabe an, medizinisch nicht begründete Abstriche in den Empfehlungen dort zu machen, wo die Versorgung derzeit problematisch ist.

Repräsentativität der Arbeitsgruppe

Bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe handelt es sich um eine heterogene Gruppierung. Sie reicht von klinisch tätigen Allgemeinmedizинern, niedergelassenen Fachärzten und im Krankenhaus arbeitenden Ärzten bis hin zu überwiegend theoretisch arbeitenden Experten. Die Arbeitsgruppe umfasst von Epidemiologen über medizinische Physiker bis hin zu Geriatern und Orthopäden ein Spektrum verschiedener Fachrichtungen. Sehr positiv ist deshalb hervorzuheben, dass es trotz der großen und sehr heterogenen Zahl von Arbeitsgruppenmitgliedern gelungen ist, im Rahmen der Arbeitsgruppensitzungen nach Austausch der Argumente in fast allen Punkten tragfähige Konsensusentscheidungen zu erreichen, die von dem Bewusstsein getragen sind, dass es sich hier auch tatsächlich um einen sehr repräsentativen, alle auf dem Gebiet der Osteoporose Beteiligten umfassenden Konsens handelt.

9.4 Finanzierung

Ermöglicht wurde die Leitlinienerstellung durch vertraglich geregelte finanzielle Unterstützungen pharmazeutischer und Medizinprodukte-Firmen. Die Mittelvergabe erfolgte vor Erstellung der Entwürfe. Eine redaktionelle oder sonstige Abhängigkeit der Leitlinienerstellung von den Sponsoren war in keiner Weise gegeben. Die Gelder wurden zum kleineren Teil zur Unterstützung der Kosten der Koordinatoren bei der Erstellung der Leitlinie verwandt (systematische Literaturrecherche, Sekretariatskosten), für die Finanzierung der Implementierungsprojekte und für die Publikation der Leitlinien in Buchform. Die Verwaltung sämtlicher Mittel erfolgt durch den DVO.

Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe mit Ausnahme der Koordinatoren arbeiteten ehrenamtlich, eine Vergütung erfolgte nicht. Reisekosten wurden nach den üblichen Bestimmungen abgerechnet.

9.5 Interessenskonflikte

Mögliche Interessenskonflikte der Arbeitsgruppenmitglieder durch finanzielle Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie oder durch anderweitige Verbindungen

wurden offengelegt. Da ein großer Teil der Arbeitsgruppenmitglieder aufgrund ihrer besonderen Expertise auf dem Gebiet der klinischen Diagnostik und Therapie der Osteoporose benannt worden ist, sind parallele Beratungsfunktionen oder Mitarbeit an Studien von diagnostisch tätigen oder pharmazeutischen Unternehmen eher die Regel als die Ausnahme. Die Arbeitsgruppenmitglieder sind sich der prinzipiellen Problematik der Einflussnahme durch Dritte bewusst. Eine persönliche Befangenheit bzw. Interferenz, die die Arbeit an den Leitlinien nicht gestatten würde, wurde aber von den Arbeitsgruppenmitgliedern verneint. Alle Beschlussfassungen der Arbeitsgruppenmitglieder erfolgten vertraulich innerhalb der Leitliniengruppe, sodass eine Zuordnung der einzelnen Arbeitsgruppenmitglieder zu einer Beschlussfassung für Dritte nicht zugänglich ist. Das Gleiche gilt für die Protokolle der Arbeitsgruppensitzungen. Ein Verstoß gegen diese Regelung führt zu einem Ausschluss aus der Arbeitsgruppe.

9.6 Aktualisierungen

Planmäßige Aktualisierungen

Planmäßige Aktualisierungen sind in dreijährlichen Abständen geplant. Die nächste Aktualisierung ist für 2009 geplant.

Akute Aktualisierungen

Aufgabe der regelmäßigen Aktualisierung der Leitlinie ist es, den Inhalt der Leitlinie fortlaufend der bestmöglichen klinischen Versorgung und den Änderungen der Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems anzupassen. Um eine sorgfältige und gewissenhafte Prüfung aller neuer Daten und eine breite Konsensfindung der aus diesen Daten abzuleitenden Empfehlungen zu ermöglichen, bleiben vorzeitige akute Aktualisierungen der Leitlinie auf besonders begründete Situationen beschränkt. Die Arbeitsgruppe hat hierfür folgende Kriterien definiert.

Eine akute Aktualisierung erfolgt:

- Im Falle des Entstehens ethisch gravierender Probleme bei der Anwendung der bisherigen Leitlinie. In diesen Fall wird eine außerordentliche Sitzung der Arbeitsgruppe einberufen, die über das weitere Vorgehen entscheidet.
- Bei Rücknahme der Zulassung für ein Therapeutikum. In diesem Fall wird auf der Seite der Leitlinien-Homepage eine unkommentierte Mitteilung veröffentlicht. Dies geschieht separat für Zulassungen aller in der Leitlinienkommission vertretenden Länder (Schweiz, Österreich, Deutschland).
- Bei Einschränkung der Zulassung für ein Therapeutikum. Auch in diesem Fall wird auf der Leitlinien-Homepage eine unkommentierte Mitteilung veröffentlicht. Dies geschieht separat für Zulassungen aller in der Leitlinienkommission vertretenden Länder (Schweiz, Österreich, Deutschland).
- Bei allen sonstigen Änderungen erfolgt keine akute Aktualisierung

Alle akuten Aktualisierungen werden auf der Leitlinienhomepage veröffentlicht.

Tabelle 37 Fahrplan der Leitlinienerstellung

Juni 2003	Vorbereitung der Aktualisierung durch die Koordinatoren
Juni 2003 bis September 2003	Erstellung des Fahrplans, der Geschäftsordnung und eines Kostenvoranschlags
September 2003	Verabschiedung von Fahrplan, Geschäftsordnung und Kostenvoranschlag durch den DVO
September 2003 bis April 2004	Abschluss von Arbeitsverträgen zur Finanzierung, Nominierung von Arbeitsgruppenmitgliedern
3. März 2004	Vorbereitung der Aktualisierung der Patientenleitlinie in Leipzig, Nominierung von Delegierten des DOP
16. bis 17. April 2004	1. Treffen der Arbeitsgruppe in Frankfurt
August 2003 bis März 2005	systematische Literaturrecherchen rückwirkend ab 4/2002; Analysen und Bewertung der Literatur
9. bis 10. Juli 2004	2. Treffen der Arbeitsgruppe in Frankfurt
18. bis 19. Januar 2005	3. Treffen der Arbeitsgruppe in Frankfurt
1. Februar 2005	Deadline der Literaturrecherche ¹
15. bis 16. April 2005	4. Treffen der Arbeitsgruppe in Frankfurt
22. bis 23. Juli 2005	5. Treffen der Arbeitsgruppe in Frankfurt
5. November 2005	6. Treffen der Arbeitsgruppe in Frankfurt
November 2005	Veröffentlichung des aktualisierten Entwurfs im Internet zur externen Evaluation
November 2005 bis Januar 2006	Überarbeitung und Fertigstellung des aktualisierten Entwurfs
3. bis 4. Februar 2006	7. Treffen der Arbeitsgruppe in Frankfurt
15. März 2006	Verabschiedung des aktualisierten Entwurfs
2006	Fertigstellung der aktualisierten Fassung der Patientenleitlinie

¹ Publikationen, die sich zu diesem Zeitpunkt in Druck befinden und nach den festgelegten Suchkriterien (z. B. Medline) gefunden werden können, wurden bis April 2005 noch berücksichtigt. Prepress- bzw. Onlinepublikationen von Themen, die ein in den Leitlinien erwähntes Thema betreffen, wurden bis April 2005 ebenfalls noch berücksichtigt.

10 Anhang: Die Leitlinie – auf einen Blick

I Basismaßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe

I.1 Koordination, Muskelkraft, Stürze

- regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (B–D), Vermeidung von Immobilisation (C)
- bei Alter > 70 Jahre → jährliche Sturzanamnese (D), bei hohem Sturzrisiko → Ursachen- und Risikoabklärung → Therapie vermeidbarer Sturzursachen, Kraft- und Koordinationstraining, Medikamentenrevision, Vermeidung eines sturzfördernden Vitamin-D-Mangels, ggf. adaptierte Hilfsmittel inkl. Hüftprotektoren (A–D)

I.2 Ernährung und Lebensstil

- ausreichende Ernährung (Body-Mass-Index > 20), Abklärung der Ursache eines Untergewichts (A–D)
- kalziumreiche Ernährung (1200–1500 mg Kalzium pro Tag) (D), ggf. Supplementierung, z. B. häufige Mangelsituation bei Alter > 70 Jahre (A–D)
- ausreichende (mind. 30 min täglich) Sonnenlichtexposition zur Bildung von Vitamin D (D), ggf. Suppl. mit 400–1200 IE Vitamin D oral, z. B. häufig Mangelsituation bei Alter > 70 Jahre (A–B)
- kein Nikotin (A–D)

I.3 Sturz- bzw. Osteoporose-fördernde Medikamente

- Überprüfung der Notwendigkeit und individuelle Anpassung (z. B. Antiepileptika [C], sedierend bzw. orthostatisch wirkende Medikamente [B], orale Glucocorticoide [A]), TSH sollte unter einer L-Thyroxin-Therapie > 0,3 mU/l sein (Ausnahme SD-Ca) (B–D)

II Empfehlung zur Basisdiagnostik

Frau	Mann	Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Befunde (sofern Risiko nicht behebbar)
50–60 Jahre	60–70 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> ● eine oder mehrere Wirbelkörperfraktur(en) (A) ● eine oder mehrere periphere Fraktur(en) als Einzelfallentscheidung (C)
60–70 Jahre	70–80 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> ● eine oder mehrere Wirbelkörperfraktur(en) (A) ● eine oder mehrere periphere Fraktur(en) (A) ● Schenkelhalsfraktur eines Elternteils (B) ● Untergewicht (BMI < 20) (A) ● Nikotinkonsum (A) ● multiple Stürze (A) ● Immobilität (A–B)
> 70 Jahre	> 80 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> ● alle, falls daraus therapeutische Konsequenzen gezogen werden sollen/können (A)

■ **Indikation zur Diagnostik bei hohem Risiko für eine sekundäre Osteoporose:** Eine Diagnostik kann bei Grunderkrankungen bzw. -dispositionen mit erhöhtem Frakturrisiko ebenfalls sinnvoll sein (A–D), z. B. Hypogonadismus, Hyperkortisolismus, primärer Hyperparathyreoidismus, systemische Glucocorticoide, höhergradige Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ I, Malassimilation, Antiepileptika, Anorexia nervosa. Im Vordergrund steht hier die Therapie der Grunderkrankung, die Diagnostik und Therapie unterscheidet sich oft von der der primären Osteoporose. Weitere Diagnostik ggf. in Absprache mit einem Fachspezialist.

■ **Außerhalb dieser Konstellationen wird derzeit keine Diagnostik empfohlen (D).** Bei einem Beratungsanlass aufgrund der Erbringung technischer Befunde außerhalb der DVO-Empfehlungen in Form von Knochendichtemessverfahren, quantitativem Ultraschall oder Knochenmarkern wird bezüglich der Risikoabschätzung und der evtl. Notwendigkeit der Durchführung einer Basisdiagnostik auf die Langfassung verwiesen.

III Basisdiagnostik

III.1 Spezifische Anamnese + Befund

- aktuelle Beschwerden →: Rückenschmerzen? Funktionsbeeinträchtigungen? Allgemeinzustand?
- Fraktur- und Sturzanamnese, Krankheiten oder Medikamente mit Einfluss auf das Skelett oder auf Stürze?
- Frakturrisiken? Werden alle Maßnahmen unter I zur Prophylaxe durchgeführt?
- Untersuchung → Messen von Körpergröße und -gewicht, Hinweise für sekundäre Osteoporose oder Malignome?
- „Timed-up-and-go“- oder „Chair-rising“-Test, ggf. geriatrisches Assessment

III.2 Osteodensitometrie

Empfehlung: DXA Gesamt-LWS und Gesamtfemur. Für die Beurteilung ist der niedrigste Messwert der Gesamtareale ausschlaggebend. Bei multiplen typischen osteoporotischen WK-Frakturen im Röntgen ist ein Verzicht auf eine Knochendichtemessung vor Therapieeinleitung möglich (A–D)

III.3 Labor

Blutbild; BSG/CRP; im Serum: Kalzium, Phosphat, Kreatinin, AP, γ -GT, TSH; Eiweiß-Elektrophorese (B–D)

III.4 Röntgen

Zur Frakturabklärung kann eine Röntgenaufnahme der BWS und LWS in zwei Ebenen durchgeführt werden (B).

IV Therapie

IV.1 Umsetzung der unter I genannten Basismaßnahmen

IV.2 Bei Frakturen: Schmerztherapie und funktionelle Verbesserung

- medikamentöse Schmerztherapie (WHO-Schema), schnellstmögliche Mobilisierung (B), ggf. Stabilisierung durch eine Orthese (B)
- ambulante/stationäre Rehabilitation, Physiotherapie, Funktionstraining (B), psychosoziale Betreuung, ggf. qualifizierte Selbsthilfegruppe (D)
- Vertebro-/Kyphoplastie: bei therapieresistenten Schmerzen durch WK-Frakturen nach in der Regel mehr als 3-monatigem, konservativem, multimodalem Therapieversuch und nach überprüfbarer interdisziplinärer Begutachtung und konsensueller Indikationsstellung (D)

IV.3 Ggf. weitere Abklärung und Therapie sekundärer Ursachen

- bei klinischen und/oder laborchemischen Hinweisen auf sekundäre Ursachen einer hohen Frakturgefährdung, ggf. in Absprache mit dem Fachspezialist (B–D)

IV.4 Ggf. medikamentöse Therapie

- entsprechend der folgenden Tabelle, wenn keine Änderung des Risikos durch IV.1 oder IV.3 zu erwarten ist

Empfehlung für eine spezifische medikamentöse Therapie ^{1, 2}						
ohne WK-Fraktur bei Lebensalter (Jahre)		T-Wert (nur anwendbar auf DXA-Werte)				
Frau	Mann	–2,0 bis –2,5	–2,5 bis –3,0	–3,0 bis –3,5	–3,5 bis –4,0	< –4,0
50–60	60–70	nein	nein	nein	nein	ja
60–65	70–75	nein	nein	nein	ja	ja
65–70	75–80	nein	nein	ja	ja	ja
70–75	80–85	nein	ja	ja	ja	ja
> 75	> 85	ja	ja	ja	ja	ja
mit WK-Fraktur		ja – rasche Therapie wichtig, da hohes akutes Folgerisiko für WK-Frakturen!				

¹ Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Risikofaktoren wird eine max. um einen T-Wert höher liegende Therapieschwelle empfohlen (d. h. Therapie z. B. ab einem T-Wert von max. –2,5 statt –3,5): A. periphere Fraktur; B. Schenkelhalsfraktur eines Elternteils; C. Nikotinkonsum; D. multiple Stürze; E. Immobilität.

² In Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation ist eine um max. einen T-Wert niedriger liegende Therapieschwelle möglich (d. h. Therapie z. B. ab einem T-Wert von max. –3,5 statt –2,5).

Präparate (Reservemedikation siehe Kurz- und Langfassung)	
Frau	Alendronat, Ibandronat, Östrogene ¹ , Raloxifen, Risedronat, Strontiumranelat, Teriparatid ² <ul style="list-style-type: none"> • für alle Präparate ist eine Verminderung von Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen (A) • für Alendronat (A), Östrogene (A), Risedronat (A), Strontiumranelat (A) und Teriparatid (B) ist auch eine Verminderung peripherer Frakturen nachgewiesen
Mann	Alendronat ³ , Teriparatid (nur Schweiz)

¹ in der Regel nur, wenn vasomotorische Beschwerden der Haupteinnahmegrund sind

² Zulassung nur bei manifester Osteoporose

³ Verminderung von WK-Frakturen nachgewiesen (A)

■ **Dauer der medikamentösen Therapie:** mind. 3–5 Jahre (A–B), anschließend Re-evaluation anhand der Leitlinie und Entscheidung über eine Weitertherapie aufgrund des vorhandenen Risikos (D).

Bei Teriparatid ist die Therapiedauer auf 18 Monate begrenzt.

V Verlaufskontrollen bei erhöhtem Fraktur- risiko in der Basisdiagnostik

V.1 Klinik

- nach medikamentöser Therapieeinleitung: 3- bis 6-, dann 12-monatlich (Basisdiagnostik III.1; Prüfung der Medikamentenverträglichkeit) (D)

V.2 Labor

- bei Auffälligkeiten im Basislabor oder bei begründetem Verdacht auf Änderungen (D)

V.3 Röntgen

- bei V. a. neue Frakturen: Größenabnahme > 2 cm seit der letzten Untersuchung, neue akute Schmerzen (D)

V.4 Osteodensitometrie

- zur Verlaufsbeurteilung der Indikation für eine medikamentöse Therapie in der Regel nicht vor 2 Jahren (B)
- zur Abschätzung des medikamentösen Therapieerfolgs ist die Osteodensitometrie nur bedingt tauglich (B)