

"Aufbau einer Datenbasis `Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien´ in der Bundesrepublik"

Die Rolle der Osteodensitometrie im Rahmen der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention / Therapie der Osteoporose

Verfasser:

Dr. med. Dagmar Lühmann¹, Dr. phil. Thomas Kohlmann¹, Dr. med. Stefan Lange²,
Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe¹

Institut für Sozialmedizin; Medizinische Universität Lübeck¹
Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie;
Ruhr-Universität Bochum²

Inhaltsverzeichnis:

A	Abstract	1
B	Executive Summary	3
C	Hauptdokument	13
C.1	Kontext und Fragestellung (Policy Question)	13
C.2	Methoden	13
	C.2.1 Methodik Kapitel C.3.....	14
	C.2.2 Methodik Kapitel C.4 und Kapitel C.5	14
C.3	Beschreibung der Technologie	16
	C.3.1 Einführung.....	16
	C.3.2 Phase I.....	26
	C.3.3 Phase II.....	30
	C.3.4 Phase III.....	31
	C.3.5 Zusammenfassung.....	36
C.4	Beschreibung der Krankheitslast	38
	C.4.1 Definitionen und Begriffsbestimmungen	38
	C.4.2 Häufigkeit von inzidenten oder prävalenten Skelettfrakturen / - deformitäten, Assoziation mit Osteoporose.....	42
	C.4.3 Relation von Knochendichte und Frakturrisiko	46
	C.4.4 Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten	49
C.5	Indikationsstellung zur Osteodensitometrie	62
	C.5.1 Differentialdiagnose, Therapie und Tertiärprävention.....	64
	C.5.2 Sekundärpräventive Indikation.....	86
C.6	Schlußfolgerungen	107
C.7	Literatur	110
Anhang	124

Tabellenverzeichnis:

<i>Tabelle 1: Phaseneinteilung der Diagnoseevaluierung</i>	4
<i>Tabelle 2: Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte</i>	4
<i>Tabelle 3: WHO-Kategorien der Osteopenie/-porose</i>	6
<i>Tabelle 4: Relative Frakturrisiken pro -1SD Differenz in der Knochendichte</i>	7
<i>Tabelle 5: Phaseneinteilung der Diagnoseevaluierung</i>	17
<i>Tabelle 6: Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte</i>	23
<i>Tabelle 7: Parameter zur Beurteilung der Zuverlässigkeit der Verfahren</i>	27
<i>Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse für prospektive Kohortenstudien</i>	34
<i>Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse für Querschnittsstudien</i>	35
<i>Tabelle 10: Modellrechnung für prädiktive Werte</i>	36
<i>Tabelle 11: WHO-Kategorien der Osteopenie/-porose</i>	41
<i>Tabelle 12: Anteile der als "osteopenisch/osteoporotisch" eingestuften Frauen</i>	41
<i>Tabelle 13: Ursachen von sekundären Osteoporosen/-penien.</i>	42
<i>Tabelle 14: Frakturinzidenzen/10000/Jahr</i>	43
<i>Tabelle 15: Alterskorrigierte jährliche Schenkelhalsfrakturraten</i>	43
<i>Tabelle 16: Frakturinzidenz/1000 Frauenjahre</i>	44
<i>Tabelle 17: Relative Frakturrisiken pro -1SD Differenz in der Knochendichte</i>	47
<i>Tabelle 18: Odds Ratios pro -1SD Abweichung der Knochendichte</i>	48
<i>Tabelle 19: Substanzen zur Prävention und Therapie der Osteoporose</i>	51
<i>Tabelle 20: RCT (Klasse I) Evidenz für die Wirksamkeit antiosteoporotischer Medikamente</i>	51
<i>Tabelle 21: Studien zur Wirksamkeit der Hormonersatztherapie</i>	52
<i>Tabelle 22: Studien zur Wirksamkeit der Kalzitonintherapie</i>	56
<i>Tabelle 23: Studien zur Wirksamkeit der Therapie mit Vitamin D</i>	57
<i>Tabelle 24: RCT Evidenz zur Wirksamkeit von Etidronat zur Primärprophylaxe der Osteoporose</i>	60
<i>Tabelle 25: Abrechnungszahlen für die Osteodensitometrie 1994-96</i>	63

<i>Tabelle 26: Risiken für Hüftfrakturen als Folgefraktur nach anderen Frakturen.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 27: Häufigkeit inzidenter vertebraler und peripherer Frakturen in Abhängigkeit von prävalenten vertebralen Deformitäten und anamnestischen peripheren Frakturen</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 28: Relatives Risiko für Folgefrakturen bei einer altersadjustierten BMD Differenz von -2 SD.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 29: Relatives Risiko für Folgefrakturen bei vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 30: Relatives Risiko und absolutes Risiko für Folgefrakturen in Abhängigkeit von prävalenten Wirbelkörperfrakturen und Knochendichte.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 31: Risiko für Folgefrakturen in Abhängigkeit von prävalenten peripheren Frakturen und Knochendichte.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 32: Absolute Risiken (AR), absolute Risikoreduktion (ARR) und NNTs unter Alendronat und Plazebo.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 33: Absolute Risiken (AR), absolute Risikoreduktion (ARR) und NNTs unter Alendronat in Abhängigkeit vom Ausgangs-BMD-Wert und Zahl der prävalenten Wirbelkörperfrakturen.</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 34: Absolute Risiken (AR), absolute Risikoreduktion (ARR) und NNTs unter Alendronat in Abhängigkeit von prävalenten Wirbelkörperfrakturen.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 35: Absolute Risiken (AR), absolute Risikoreduktion (ARR) und NNTs unter Etidronat in Abhängigkeit von der Knochendichte.</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 36: Veränderungen der BMD unter Alendronat/Etidronattherapie (Klasse-I-Evidenz).....</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle 37: Veränderungen der BMD unter Alendronat/Etidronattherapie, RCTs ohne Plazebokontrollen (Klasse-IIa-Evidenz)</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 38: Veränderungen der BMD unter Alendronat/Etidronattherapie, kontrollierte Studien ohne Randomisierung (Klasse-IIa-Evidenz)</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle 39: Veränderungen der BMD unter Alendronat/Etidronattherapie, offene prospektive Studien (Klasse-IIb-Evidenz).</i>	<i>77</i>
<i>Tabelle 40: Ergebnisse der Modellrechnung Tertiärprävention/Therapie.....</i>	<i>82</i>
<i>Tabelle 41: NNTs zur Verhinderung eines ungünstigen Outcomes.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabelle 42: Schätzungen zur Effektivität eines BMD-Screeningprogrammes.....</i>	<i>93</i>

<i>Tabelle 43: Frakturnraten und relative Risiken unter Alendronat im Vergleich zu Plazebo bei Frauen ohne prävalente Wirbelfrakturen</i>	<i>97</i>
<i>Tabelle 44: Klinisch manifeste Frakturen und relative Risiken unter Alendronat im Vergleich zu Plazebo in Abhängigkeit von der Knochendichte.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabelle 45: Veränderungen der BMD unter Alendronattherapie zur Sekundärprophylaxe.</i>	<i>100</i>
<i>Tabelle 46: Veränderungen der BMD unter Alendronattherapie (Studienpopulationen enthalten Frauen mit prävalenten Frakturen).....</i>	<i>101</i>
<i>Tabelle 47: Veränderungen der BMD unter zyklischer Etidronattherapie (Studienpopulationen enthalten Frauen mit prävalenten Frakturen).....</i>	<i>102</i>
<i>Tabelle 48: Präventionspotential bei unterschiedlichen Interventionsschwellen.....</i>	<i>104</i>
<i>Tabelle 49: Präventierbare Frakturen durch ein Screening / Frühinterventionsprogramm bei asymptomatischen Frauen zwischen 65 - 69 Jahre.....</i>	<i>104</i>

Abkürzungen und Symbole

Symbol:

#	Fraktur
»	Ungefähr
@	Entsprechend
?	Unklare Anzahl

Abkürzung:

Abs.	Absatz
ADFR	Activation Depression Treatment-Free Repeat
a.p.	Anterior posterior Strahlengang
aQCT	Axial Quantitative Computed Tomography
a.R.	Attributables Risiko
ARR	Absolute Risikoreduktion
BCOHTA	British Columbia Office of Health Technology Assessment
BMC	Bone Mineral Content (Knochenmineralsalzgehalt)
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
BMU	Basic Multicellular Unit
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DAGO	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Osteoporose
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DPA	Dual Photon Absorptiometry
DR	Distaler Radius
DU	Distale Ulna
DXA	Dual X-Ray Absorptiometry
EVOS	European Vertebral Osteoporosis Study
FIT	Fracture Intervention Trial [Black et al., 1996]
FZ	Fallzahl
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRT	Hormone Replacement Therapy (Hormonersatztherapie)
HSTAT	Health Services / Health Technology Assessment Texts
HTA	Health Technology Assessment
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOS	Kuakini Osteoporosis Study
lat.	Lateraler Strahlengang
LWS	Lendenwirbelsäule
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MW	Mittelwert
n.a.	Nicht anwendbar
n.b.	Nicht berichtet
NLM	National Library of Medicine
NNH	Number Needed to treat to Harm one patient
NNT	Number Needed to be Treated

<i>nWK</i>	<i>Nicht-Wirbelkörper</i>
<i>OC</i>	<i>Os Calcaneus</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>OS</i>	<i>Oberschenkel</i>
<i>pDXA</i>	<i>Peripheral Dual X-Ray Absorptiometry</i>
<i>PH</i>	<i>Proximaler Humerus</i>
<i>pQCT</i>	<i>Peripheral Quantitative Computed Tomography</i>
<i>PR</i>	<i>Proximaler Radius</i>
<i>PWneg</i>	<i>Negativer prädiktiver Wert</i>
<i>PWpos</i>	<i>Positiver prädiktiver Wert</i>
<i>QS</i>	<i>Querschnittsstudie</i>
<i>RCT</i>	<i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>
<i>ROC</i>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<i>RR</i>	<i>Relatives Risiko</i>
<i>SBU</i>	<i>Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering</i>
<i>SCBQS</i>	<i>Saunders County Bone Quality Study</i>
<i>SD</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Se</i>	<i>Sensitivität</i>
<i>SEM</i>	<i>Standard Error of the Mean</i>
<i>SGB</i>	<i>Sozialgesetzbuch</i>
<i>SOF</i>	<i>Study of Osteoporotic Fractures</i>
<i>SOMED</i>	<i>Literaturdatenbank für Sozialmedizin und Public Health</i>
<i>Sp</i>	<i>Spezifität</i>
<i>SPA</i>	<i>Single Photon Absorptiometry</i>
<i>SXA</i>	<i>Single X-Ray Absorptiometry</i>
<i>UA</i>	<i>Unterarm</i>
<i>WHI</i>	<i>Women's Health Initiative</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
<i>WK</i>	<i>Wirbelkörper</i>
<i>Wkt</i>	<i>Wahrscheinlichkeit</i>
<i>WS</i>	<i>Wirbelsäule</i>

A Abstract

Kontext und Fragestellung: Die Osteodensitometrie gehört zu den medizinischen Verfahren, deren Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit national wie international kontrovers diskutiert werden. Vor diesem Hintergrund wurde sie in Deutschland vom Arbeitsausschuß "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen als prioritär zu verhandeln eingestuft.

Der vorliegende Bericht nimmt - auf dem Boden der besten verfügbaren Evidenz - Stellung zur Wertigkeit von osteodensitometrischen Messungen im Rahmen der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention/Therapie der Osteoporose und osteoporotischen Frakturen. Zur Wirtschaftlichkeit werden im Rahmen dieses Gutachtens keine Einschätzungen vorgenommen.

Methodik: Der Darstellung der technischen, meßtechnischen und diagnostischen Charakteristika der gebräuchlichen osteodensitometrischen Verfahren liegt eine systematische Literaturübersicht von Lange et al., 1994, zugrunde, die für dieses Gutachten vom Autor aktualisiert wurde. Für die Beschreibung des Zusammenhanges von Knochendichte und Frakturrisiko, die Darstellung der Behandlungsmöglichkeiten und zur Abgrenzung der Indikationen für Knochendichtemessungen wurde in den Datenbanken Medline, HealthStar, Cochrane Library, HSTAT und SOMED nach HTA-Berichten und systematischen Übersichten recherchiert. Zur Darstellung von Einzelaspekten wurden auch Primärstudien herangezogen und Auswertungen der gerade abgeschlossenen, noch nicht publizierten EVOS-II-Studie eingebracht. Für den Einsatz der Bisphosphonate Alendronat und Etidronat bei Osteoporose wurde eine systematische Literaturübersicht erstellt. Die Überprüfung der methodischen Qualität der Publikationen erfolgte nach den Kriterien der HTA-Arbeitsgruppe (Checklisten), die Zuordnung zu Evidenzstufen nach Kriterien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Es wurden qualitative Informationssynthesen vorgenommen und tabellarisch dokumentiert. Für den tertiärpräventiven/therapeutischen und den sekundärpräventiven Einsatz eines Programmes "Knochendichtemessung + anschließende Therapie in Abhängigkeit vom Befund" wurde in Modellrechnungen der mögliche "population impact" abgeschätzt.

Hauptergebnisse und Schlußfolgerungen: Von den derzeit gebräuchlichen Verfahren zur Messung der Knochendichte konnte keines aufgrund seiner meßtechnischen Charakteristika entscheidende Vorteile gegenüber den anderen geltend machen. Angesichts der Probleme bei Kalibrierung und Standardisierung, besonders unter den Bedingungen des klinischen Alltages, scheint es zur Vereinfachung notwendiger Qualitätssicherungsmaßnahmen sinnvoll, sich auf die Anwendung eines Verfahrens zu beschränken. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit mit laufenden und gerade abgeschlossenen klinischen und epidemiologischen Studien bietet sich die Verwendung der DXA an.

Die Knochenmasse ist unter den Faktoren, die die Fragilität von Knochen beeinflussen, der einzige, der in vivo mit einem nichtinvasiven Verfahren gemessen werden kann. Die Bedeutung als Risikofaktor für die Entstehung von Frakturen ist in Studien der Evidenzklassen Ib, II und III (nach KBV, 1998). Eine „Frakturschwelle“ läßt sich anhand der Knochendichtewerte nicht definieren.

Tertiärprävention/Therapie: Der Einfluß einer niedrigen Knochendichte als unabhängiger Risikofaktor für Refrakturen ist durch Daten aus prospektiven Kohortenstudien belegt. Der Effekt einer Bisphosphonattherapie zur Senkung von Frakturraten in der Hochrisikogruppe (Patientinnen mit Frakturen und niedriger Knochendichte) ist durch kontrollierte Interventionsstudien der Evidenzklasse I und II belegt. Schätzungen unter Einbezug dieser Ergebnisse ergaben, daß bei Patientinnen mit prävalenten Frakturen ein Programm aus osteodensitometrischem Screening mit anschließender Bisphosphonattherapie von Frauen mit unterdurchschnittlicher Knochendichte je nach Interventionsschwelle zwischen 5 und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindern kann. Einschränkend muß angemerkt werden, daß die Darstellungen sich nur auf über fünfzigjährige weibliche Patienten mit primärer Osteoporose beziehen. Außerdem stammen die Daten zu Therapieerfolgen aus klinischen Studien, ihre Übertragbarkeit auf die alltägliche Versorgungssituation bleibt zu evaluieren. Ein entscheidender Gesichtspunkt wird hierbei die Implementation von umfassenden Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Knochendichtemessung sein.

Sekundärprävention: Eine nennenswerte Effektivität der Osteodensitometrie als Screeningintervention zur Früherkennung einer Osteopenie/-porose und damit Frakturgefährdung von asymptomatischen postmenopausalen Frauen, welcher wirksam begegnet werden könnte, läßt sich anhand der wissenschaftlichen Literatur derzeit nicht belegen.

Auch die Effektivität eines risikoselektiven Screenings, zum Beispiel in bestimmten Altersgruppen, ist aus der wissenschaftlichen Literatur bisher nur grob und unzuverlässig einzuschätzen. Ein systematisch entwickeltes Risikofaktorprofil, welches Indikationen, die von zusätzlichen Informationen aus Knochendichtemessungen profitieren, identifiziert, und in therapeutische Konsequenzen umsetzt, bleibt zu entwickeln. Danach wäre in Modellversuchen oder in experimenteller Versorgungsforschung der mögliche Nutzen erneut zu überprüfen und im Anschluß daran eine Aktualisierung der Verfahrensbewertung vorzunehmen.

B Executive Summary

1. Kontext und Fragestellung:

Nach der Neufassung des § 135 Abs. 1 SGB V hat der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen den erweiterten Auftrag erhalten, neben der Überprüfung von neuen und möglicherweise in den Leistungskatalog der GKV aufzunehmenden Leistungen auch bereits enthaltene Leistungen auf Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zu überprüfen. Bei der Osteodensitometrie werden alle diese Gesichtspunkte kontrovers - national und international - diskutiert. Das vorliegende Gutachten liefert eine Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit der Osteodensitometrie im Rahmen der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention der Osteoporose, deren Schlußfolgerungen nachvollziehbar auf der systematischen Analyse der derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Informationen beruhen.

2. Methoden:

Die Informationen für die drei Hauptteile dieses Gutachtens - Kapitel C.3: Beschreibung der Technologie, Kapitel C.4: Beschreibung der Krankheitslast und Kapitel C.5: Indikationen für die Osteodensitometrie - wurden systematisch zusammengestellt und auf Qualität überprüft. Für Kapitel C.3 wurde die systematische Literaturübersicht zur Osteodensitometrie von Lange et al., 1994, aktualisiert und zusammengefaßt. Die in Kapitel C.4 zusammengetragenen Informationen basieren auf aktuellen Übersichtsarbeiten und wurden ergänzt um Daten aus der gerade abgeschlossenen EVOS-II-Kohortenstudie. In Kapitel C.5 werden die Hauptergebnisse aktueller HTA-Berichte zur Osteodensitometrie diskutiert und ergänzt um einen systematischen Review der therapeutischen Möglichkeiten mit den Bisphosphonaten Alendronat und Etidronat. Für alle Kapitel wurden die Informationen tabellarisch und qualitativ zusammenfassend präsentiert. In Kapitel C.3 wurden zur Darstellung einiger Testcharakteristika der osteodensitometrischen Verfahren ROC-Analysen durchgeführt und modellhaft prädiktive Werte errechnet. In Kapitel C.5 wird für zwei mögliche Indikationen für die Osteodensitometrie modellhaft der bestenfalls erreichbare "population impact" abgeschätzt.

3. Beschreibung der Technologie:

Die Evaluierung von diagnostischen Verfahren orientiert sich in vier voneinander unabhängige Phasen (Köbberling et al., 1990):

Tabelle 1: Phaseneinteilung der Diagnoseevaluierung

Phase 1:	Technische und methodische Voruntersuchungen als Basis für die weitere klinische Evaluierung - Analytische Sensitivität und Spezifität, Störfaktoren - Reproduzierbarkeit, Richtigkeit, Akzeptanz, Risiko
Phase 2:	- Verteilung der Testergebnisse bei Gesunden und Kranken - Schätzung der <i>diagnostischen</i> Sensitivität und Spezifität bei bekanntem Krankheitsstatus
Phase 3:	Die sogenannte „kontrollierte diagnostische Studie“, durchgeführt in der konkreten klinischen Anwendungssituation - Unverzerrte Schätzung von diagnostischer Sensitivität und Spezifität - Schätzung der Prävalenz und der prädiktiven Werte
Phase 4:	"Wirksamkeitsuntersuchung" der Anwendung

Der Einsatz der Osteodensitometrie dient der Erfassung einer erhöhten Knochenbrüchigkeit, die einen Risikofaktor für das Erleiden von Frakturen darstellt. Die Fragilität von Knochen wird neben der Knochenmasse von einer Reihe weiterer Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören die trabekuläre Mikrostruktur, die "Materialqualität" des Knochens (ablesbar zum Beispiel an gehäuft auftretenden Mikroverletzungen oder Vernetzungszustand der Kollagenfibrillen) und anatomisch-geometrische Gegebenheiten (Heaney, 1998). Die Knochenmasse ist unter diesen Faktoren der einzige, der in vivo über den Umweg der osteodensitometrischen Abschätzung des Hydroxylapatitgehaltes des Knochens mit einem nichtinvasiven Verfahren gemessen werden kann.

Hierzu werden die folgenden Technologien eingesetzt (Tabelle 2):

Tabelle 2: Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte

Verfahren	Akronym	Meßorte
Single Photon Absorptiometry	SPA	Radius Calcaneus
Single X-ray Absorptiometry	SXA	Radius Calcaneus
Dual Photon Absorptiometry	DPA	Lumbale Wirbelsäule (a.p. und lat.) Oberschenkel
Dual X-ray Absorptiometry	DXA	Lumbale Wirbelsäule (a.p. und lat.) Oberschenkel
Peripheral Dual X-ray Absorptiometry	pDXA	Radius Calcaneus
Axial Quantitative Computed Tomography	aQCT	Lumbale Wirbelsäule
Peripheral Quantitative Computed Tomography	pQCT	Radius

Von diesen Verfahren müssen die mit Photonen als Strahlenquelle arbeitenden Meßverfahren (SPA, DPA) als veraltet betrachtet werden. Die Ein-Energie-Absorptionsmessung (SPA, SXA) ist darüber hinaus in Deutschland im Gegensatz zu anderen Staaten (z.B. USA) nur wenig verbreitet. Periphere Messungen mit der DXA befinden sich noch in einem experimentellen Stadium. In diesem Bericht nicht

behandelt wird die sonographische Bestimmung der Knochendichte, die sich ebenfalls noch in der Erprobung befindet.

Evaluation Phase-1-Studien: Die Angaben für die Richtigkeit liegen in einer Größenordnung um 10%, für die Präzision um 1-2%. Hervorzuheben ist, daß für die neueren Verfahren SXA und DXA nur für die Präzision günstigere Werte genannt werden als für ihre Vorläufermodelle.

Die Vergleichbarkeit von Messungen mit Geräten unterschiedlicher Hersteller, aber auch unterschiedlicher Gerätegenerationen desselben Herstellers ist als problematisch anzusehen. Ebenfalls ungeklärt ist die Frage nach geeigneten Normbereichen. Diskrepanzen zwischen verschiedenen Referenzbereichen führten zur Forderung nach zentren- bzw. populationsspezifischen Normbereichen. Das Problem wird auch von der inzwischen allgemein akzeptierten Definition der Osteoporose durch die WHO nicht gelöst: Osteoporose ist demnach als Erniedrigung der Knochendichte um mehr als 2,5 Standardabweichungen unter den Mittelwert junger, gesunder Personen (sogenannter "T-Score" - vergl. Kap. C.4) definiert - wobei sich aber zeigte, daß unter "jung" durchaus unterschiedliche Alterskategorien verstanden werden.

Die Evaluation der Osteodensitometrie in Phase 2 und Phase 3 ist durch das Fehlen eines validen und praktikablen Goldstandards zur Messung der Knochenfragilität gekennzeichnet. Zur Beschreibung der diagnostischen Testcharakteristika wird daher in diesem Gutachten - wie auch in der übrigen wissenschaftlichen Literatur - mit dem "Surrogatgoldstandard" Frakturen argumentiert. In *Phase-2-Studien* wurde nahezu der gesamte Wertebereich für Sensitivität und Spezifität ausgeschöpft. Tendenziell ließ sich folgende Reihenfolge für die Diskriminationsfähigkeit für das Kriterium "Wirbelkörperfrakturen" ableiten (in Klammern ist der Median der Sensitivität bei einer Spezifität von 90% angegeben): SPA ($\approx 30\%$) < DPA, DXA, aQCT ($\approx 60\%$) < pQCT ($\approx 70\%$).

Phase-3: Für den Surrogatendpunkt „Frakturen“ wurden sowohl in prospektiven Untersuchungen als auch in Querschnittsuntersuchungen Sensitivitäten (bei festgesetzter Spezifität von 90%) im Mittel von 30% gefunden. Keines der oben angeführten Verfahren kann gegenüber den anderen deutliche Vorteile geltend machen. Die ausgewerteten Kohortenstudien zeichnen sich durch erhebliche Unterschiede in der Prävalenz des Outcomes „Fraktur“ aus (ca. 1-30%). Modellhaft für unterschiedliche Prävalenzen errechnete prädiktive Werte übersteigen erst ab einer Prävalenz um 30% die 50%-Grenze (30-40% Sensitivität bei einer angenommenen Spezifität von 90%). Zu bedenken bleibt außerdem, daß diese Schätzwerte Studien aus spezialisierten Zentren mit überdurchschnittlich hohen Qualitätsstandards entstammen. Für die Anwendung in der klinischen Praxis sind eher noch größere Probleme, insbesondere unter den Gesichtspunkten Standardisierung und Normwerte zu erwarten.

4. Beschreibung der Krankheitslast

Das *Krankheitsbild*, zu dessen Versorgung die Osteodensitometrie eingesetzt wird, ist die osteoporotisch bedingte Fraktur. Die am weitesten verbreitete Definition der Osteoporose geht auf eine Konsensuskonferenz von 1991 (Consensus Development Conference, 1991) zurück: "Eine Erkrankung, die durch niedrige Knochenmasse und eine Beeinträchtigung der Mikroarchitektur des Knochengewebes gekennzeichnet ist und so zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und daraus folgend zu einem erhöhten Risiko führt, Frakturen zu erleiden". Die Definition erlaubt zwei Auslegungen: einerseits wird die erhöhte Knochenbrüchigkeit (= Fragilität) als *Krankheit* beschrieben, vor allem aber ist sie *Risikofaktor* für das Erleiden von Knochenbrüchen. Für den osteodensitometrisch geschätzten Mineralsalzgehalt des Knochens hat sich der Begriff „Knochendichte“ durchgesetzt. Physiologischerweise erreicht die Knochendichte im jungen Erwachsenenalter einen Maximalwert (peak bone mass) und fällt anschließend kontinuierlich ab (ca. 1% / Jahr). Ein deutlich schnellerer Verlust tritt bei Frauen während der ersten 5-10 postmenopausalen Jahre auf (ca. 2-4% / Jahr). Um die Vergleichbarkeit der Meßwerte aus unterschiedlichen Verfahren und verschiedenen Populationen zumindest teilweise zu ermöglichen, werden die Meßergebnisse in Einheiten von Standardabweichungen zu Mittelwerten (altersabhängige Mittelwerte = Z-Score; Mittelwert einer jungen gesunden Referenzpopulation = T-Score) angegeben. Die WHO unterscheidet anhand der Knochendichtewerte 4 diagnostische Kategorien der Osteoporose, die, wenn auch nicht unwidersprochen, weite Verbreitung gefunden haben (Tabelle 3).

Tabelle 3: WHO-Kategorien der Osteopenie /-porose

Diagnostische Kategorie lt. WHO	Knochendichte (BMD) in Relation zum Mittelwert junger gesunder Frauen	T-Score
normal	BMD bis 1 SD unter dem Referenzwert	0 bis -1
Osteopenie	BMD 1-2,5 SD unter dem Referenzwert	-1 bis -2,5
Osteoporose	BMD > 2,5 SD unter dem Referenzwert	< -2,5
schwere bzw. manifeste Osteoporose	BMD > 2,5 SD unter dem Referenzwert, zusätzlich Vorliegen von einer oder mehreren Fragilitätsfrakturen	< -2,5

Nach dieser Definition wären ca. ¼ aller Frauen im Alter von 50-59 Jahren und über 60% aller Frauen im Alter von 60-69 Jahren als "osteopenisch" zu klassifizieren.

Soweit sich keine spezifischen Ursachen für die Osteoporose erkennen lassen, spricht man von primärer Osteoporose, ansonsten von sekundärer Osteoporose, deren Genese differentialdiagnostisch abzuklären ist. Mindestens 75% aller Osteoporosefälle sind der primären Form zuzuordnen.

Die Rolle einer verminderten Knochendichte als Risikofaktor für Frakturen läßt sich aus prospektiven Kohortenstudien ermitteln. Eine Meta-Analyse von Marshall et al., 1996, ermittelte für -1 SD Abweichung der Knochendichte vom altersentsprechenden Mittel die in Tabelle 4 dargestellten relativen Risiken.

Tabelle 4: Relative Frakturrisiken pro -1SD Differenz in der Knochendichte, bezogen auf den altersentsprechenden Mittelwert: Meta-Analyse der Ergebnisse prospektiver Studien (nach Marshall et al., 1996)

Alle Meßorte, alle Frakturtypen	RR 1,5 (1,4 - 1,6)
Meßort Hüfte, Hüftfrakturen	RR 2,6 (2,0 - 3,5)
Meßort LWS, Wirbelkörperfrakturen	RR 2,3 (1,9 - 2,8)

Steigende Inzidenzen im höheren Lebensalter (nach dem 50. Lebensjahr), häufigeres Auftreten bei Frauen und Assoziation mit geringer Traumastärke (Fall aus Stehhöhe oder weniger) sprechen ebenfalls für eine osteoporotische Genese der Fraktur. Für Wirbelkörperfrakturen, distale Radiusfrakturen und Hüftfrakturen sind diese Kriterien am häufigsten erfüllt. Wegen ihrer erheblichen Morbidität und Mortalität sind Hüftfrakturen besonders gefürchtet. Coester et al., 1994, berichten alterskorrigierte jährliche Inzidenzraten der Hüftfraktur von 235,5/100 000 Einwohner für Frauen und 135,9/100 000 Einwohner für Männer in Deutschland. Im internationalen Vergleich rangiert die BRD damit an dritter Stelle, hinter den USA und Norwegen (vor Schweden, Großbritannien und den Niederlanden). Für das Gebiet der alten Bundesländer ist somit mit ca. 70 000 Hüftfrakturen/Jahr zu rechnen. 1995 betrug die durchschnittliche Krankenhausverweildauer nach Hüftfraktur 26 Tage. Im Vergleich zur Normalbevölkerung beträgt die relative 5-Jahresüberlebenschance für Hüftfrakturpatienten 0,82 (95% CI: 0,77-0,87).

Zur *Prävention und Therapie* der Osteoporose existieren eine Reihe von Ansätzen. Dieser Bericht behandelt dabei nur Maßnahmen, die eine Steigerung bzw. den Erhalt der Knochendichte anstreben. Interventionen zur *primären Prävention* einer Osteoporose zielen zum einen auf das Erreichen einer möglichst hohen "peak bone mass" im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter. Zum anderen sind zu den primärpräventiven Maßnahmen solche zu rechnen, die den Abbau der Knochenmasse verhindern.

Eine herausragende Stellung nimmt hier die Hormonersatztherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen ein. Eine Vielzahl von randomisierten kontrollierten Studien hat die Wirksamkeit einer Hormonersatztherapie zum Erhalt bzw. zur Verlangsamung des Abbaus der Knochenmasse belegt. Observationelle Studien belegen eine Reduktion von Frakturraten unter HRT bis zu 50%, solange die Therapie fortgeführt wird. 5-10 Jahre nach Absetzen ist kein protektiver Effekt mehr nachweisbar. Allerdings gibt es auch keine Untersuchungen, die belegen, daß unter Therapie eingesparte Frakturen "nachgeholt" werden. Daher ist netto bei Frauen, die sich jemals einer HRT unterzogen haben, mit weniger Frakturen zu rechnen als ohne Therapie. Neben der Wirkung auf die Knochen ist für Frauen, die eine Hormonersatztherapie durchführen, im Vergleich zu Frauen ohne solche Therapie mit einer niedrigeren Gesamtmortalität zu rechnen, die überwiegend auf einen protektiven Effekt vor kardiovaskulären Erkrankungen zurückgeführt wird (Grodstein et al., 1997). Die breite Anwendung der Hormonersatztherapie wird allerdings durch eine Reihe von absoluten und relativen Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Patientenpräferenzen

limitiert. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Hormonersatztherapie im Einzelfall sind daher alle möglichen Vor- und Nachteile gegeneinander abzuwägen. Eine Knochendichtemessung ist in diesem Zusammenhang nicht erforderlich.

In Deutschland ist auch Kalzitonin vom Lachs zur Primärprophylaxe der Osteoporose zugelassen. Die Evidenz für die Wirksamkeit ist allerdings widersprüchlich, so daß derzeit keine Empfehlung abgegeben werden kann (Sampietro-Colom et al., 1996).

Für die Bisphosphonate Alendronat und Etidronat ist die Wirksamkeit zum Erhalt der Knochendichte unter primärpräventiver Indikation in mehreren randomisierten kontrollierten Studien belegt, wobei die Größenordnung der erzielten Effekte in etwa denen der Hormonersatztherapie entspricht (Hosking et al., 1998). Wegen der relativ kurzen Nachbeobachtungsdauern können zu Frakturnraten noch keine Aussagen gemacht werden. Außerdem sind einige Fragen zur Arzneimittelsicherheit unter dieser Indikation noch nicht abschließend geklärt. In Deutschland sind beide Präparate zur Primärprävention noch nicht zugelassen.

Primärpräventive Maßnahmen zur Erreichung einer möglichst hohen Knochendichte bzw. zur Verhinderung eines schnellen Abbaus richten sich an jeden, insbesondere aber an Frauen, bei denen physiologisch in der Postmenopause ein höherer Verlust an Knochenmasse auftritt.

Zur Sekundär- und Tertiärprävention/Therapie der Osteoporose kommen neben den oben schon angesprochenen Präparaten auch noch Vitamin D und dessen Analoga sowie Fluoridpräparate zur Anwendung. Die Wirksamkeit einer Hormonersatztherapie ist auch für die sekundär- und tertiärpräventive / therapeutische Indikation belegt (RCT-Evidenz). Es gelten allerdings die gleichen Einschränkungen, die für die primärpräventive Indikation angeführt wurden.

Die Wirksamkeit der Bisphosphonate zur Sekundär- und Tertiärprävention/Therapie wird bei den Indikationsstellungen für die Osteodensitometrie dargestellt.

Indikationen für die Osteodensitometrie: Differentialdiagnose, Therapie, Tertiärprävention

Ziel der Osteodensitometrie ist hier die Identifikation einer Gruppe von Personen mit Frakturen, die aufgrund der Befunde Osteoporose/Osteopenie eventuell ein besonders hohes zusätzliches Risiko für Frakturen aufweisen. Diesen Patienten könnte möglicherweise eine Therapie angeboten werden, die das Potential hat, dieses Risiko zu senken. Beim Fehlen von diagnostischen Studien der Phase IV muß auf eine schrittweise Argumentation unter Berücksichtigung unterschiedlicher „causal pathways“ (Woolfe et al., 1996) übergegangen werden.

Refrakturrisiken in Abhängigkeit von der Knochendichte werden in den Publikationen von Ross et al., 1991, und Wasnich et al., 1994, berichtet. Hier konnte gezeigt

werden, daß das Refrakturrisiko bei Patientinnen mit niedriger Knochendichte (untere Terzile bzw. unterhalb der 50. Perzentile der gesamten Gruppe) im Vergleich zu Patientinnen mit Knochendichtewerten in den oberen Terzilen bzw. oberhalb der 50. Perzentile deutlich erhöht ist. Auswertungen in einem Proportional-Hazard-Modell konnten in beiden Arbeiten zeigen, daß die Risikofaktoren "Frakturanamnese" und "niedrige Knochendichte" unabhängig voneinander wirksam werden.

Als zweiter Gesichtspunkt ist zu klären, ob über eine geeignete Behandlung die Refrakturraten gesenkt werden können. Klasse-I-Evidenz (randomisierte kontrollierte Studien) ist für die Wirksamkeit der Bisphosphonate Alendronat und Etidronat verfügbar. In klinischen Studien bei Patientinnen mit vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen und Knochendichtewerten unter einem T-Score von -2 konnten während einer dreijährigen Studiendauer Senkungen der Folgefrakturraten im Vergleich zu Placebo von bis zu 50% beobachtet werden. In den gleichen Studien wurden unter Therapie Anstiege der Knochendichte an der LWS zwischen 5,2% und 8,8% in drei Jahren gemessen. Anstiege der BMD am Schenkelhals waren für Alendronat mit 4,1% bzw. 5,9% größer als unter Etidronattherapie (um 1,5%). In dieser Größenordnung liegen auch die Ergebnisse von Studien der Evidenzklasse IIa.

Vor diesem Hintergrund wurde die Abschätzung des möglichen Interventionserfolges eines Programmes aus BMD-Messung bei Frakturpatienten und Bisphosphonattherapie bei Personen mit niedriger BMD durchgeführt. Die Schätzung ergab, daß unter günstigsten Voraussetzungen eine Reduktion der Folgefrakturen um ca. ein Drittel erreichbar ist. (Frakturrisiko in der Hochrisikogruppe wird reduziert von 31% auf 22%.)

Zur Bestätigung dieser Größenordnung und zur Abschätzung des "population impact" eines derartigen Programmes wurde für die Risikogruppe von Frakturpatientinnen über 50 Jahren eine Modellrechnung angeschlossen. In dieser Rechnung wurde anhand deutscher altersspezifischer Frakturinzidenzen, Bevölkerungszahlen und bekannter Knochendichtedifferenzen zwischen Frakturpatienten und Normalpersonen die in Abhängigkeit von der Knochendichte zu erwartende Inzidenz von Hüftfrakturen für das Folgejahr geschätzt (Risikoerhöhung/-1SD Abweichung = 2,5). Als erzielbarer Therapieerfolg zugrunde gelegt wurde diesmal ein Anstieg der Knochendichte unter Therapie um 5%/Jahr. Unter diesen Voraussetzungen konnten für die Interventionsschwellen $BMD < \text{Mittelwert} < -1SD$ bzw. $< -2SD$ die Anteile der durch das Programm vermeidbaren Hüftfrakturen auf 19%, 13% und 5% geschätzt werden.

Es bleibt festzuhalten, daß beide Schätzungen der Ermittlung der Größenordnung dienen und in ihrer Aussagekraft durch eine Reihe von Einschränkungen betroffen sind. Zwei Punkte sollen besonders hervorgehoben werden: Die Darstellungen beziehen sich nur auf über fünfzigjährige weibliche Patienten mit primärer Osteoporose, und alle Daten zu Therapieerfolgen stammen aus klinischen Studien - die Übertragbarkeit auf die alltägliche Versorgungssituation, auch für andere Personengrup-

pen, bleibt zu evaluieren. Für die Risikoabschätzung ist insbesondere die Gewährleistung von umfassenden Qualitätssicherungsmaßnahmen der Knochendichtemessungen (z.B. Gerätekalibrierung, Operatorenschulung, Erstellung von populationsbezogenen Normbereichen) von grundlegender Bedeutung.

5.2 Sekundärpräventive Indikation

Die Sekundärprävention zielt auf die Früherkennung einer Erkrankung in einem gut behandelbaren Stadium. Phase-IV-Studien, welche die Effektivität eines Screeningprogrammes mit nachfolgender Frühtherapie im Hinblick auf Frakturen als Endpunkt untersuchen, sind bisher nicht verfügbar. Drei HTA-Berichte (Hailey et al., 1996a, 1996b und 1998; Green et al., 1997, und SBU, 1997) nehmen zur Wertigkeit von osteodensitometrischen Screeninguntersuchungen von asymptomatischen postmenopausalen Frauen Stellung. Ihre Argumentation richtet sich, bei fehlender Evidenz aus Phase-IV-Studien, nach den WHO-Kriterien für sinnvolle Screeningprogramme. Gegen die Anwendung der Osteodensitometrie werden die schlechten Testcharakteristika des Verfahrens, auch bei optimaler Qualitätssicherung, für die Vorhersage von Frakturen angeführt. Es wird allerdings nicht diskutiert, daß das eigentliche Zielkriterium, die Fragilität, als Risikofaktor unter Verwendung des "Pseudogoldstandards" Fraktur nicht beurteilbar ist und vermutlich unterschätzt wird. Die Diskussion der therapeutischen Möglichkeiten bezieht sich in den vorliegenden Berichten überwiegend auf die Wirksamkeit der Hormonersatztherapie. Hier wird die Haupteinschränkung in der Begrenzung der Wirksamkeit auf den Einnahmezeitraum gesehen. Ein möglicher Nettogewinn an eingesparten Frakturen bzw. Verschiebung der Frakturinzidenzen in ein höheres Lebensalter findet dabei keine Würdigung. Eine Anwendung von Bisphosphonaten zur Sekundärprävention ist in den Berichten nicht berücksichtigt, vermutlich weil zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch keine ausreichenden Informationen vorlagen. Modellrechnungen zum "population impact" schätzen unter verschiedenen Ausgangsannahmen den Anteil der durch ein Programm Screening + Hormonersatztherapie vermeidbaren Hüftfrakturen zwischen 0,34% und ca. 18% an allen zu erwartenden Hüftfrakturen. Im Rahmen dieses Gutachtens wurde keine eigene Modellrechnung für die Indikation "Screening aller postmenopausalen Frauen" vorgenommen, da sich, bei ähnlichem Input, die Ergebnisse quantitativ nicht unterscheiden würden.

Ein risikoselektives Screening wird in den HTA-Berichten ebenfalls nicht befürwortet. Zur Argumentation wurde dort auf die Arbeit von Cummings et al., 1995b, verwiesen, die zeigen konnte, daß allein die Anzahl von vorhandenen Risikofaktoren eine bessere Prädiktion von Frakturen erlaubt als eine Knochendichtemessung. Nicht diskutiert in diesem Zusammenhang wird die Tatsache, daß eine niedrige Knochendichte *im Zusammenhang* mit anderen Risikofaktoren eine deutlich überadditive Erhöhung des Frakturrisikos bewirkt. In der Studie von Cummings et al., 1995b, traten 32% aller im Studienzeitraum registrierten Hüftfrakturen in der Hochrisikogruppe mit mehr als 5 Risikofaktoren und einer Knochendichte im unteren Drittel der altersentsprechenden Verteilung auf. Die Gruppe umfaßte 6% der gesamten Studienpopulation.

Diese Ergebnisse, die in weiteren Studien zu bestätigen sind, sollten als Hinweis verstanden werden, daß es gelingen könnte, systematisch ein Risikofaktorprofil zu entwickeln, welches im Zusammenhang mit der Knochendichtemessung eine Hochrisikogruppe für Frakturen identifiziert, in der durch sekundärpräventive Interventionen ein relevanter Anteil von Frakturen vermeidbar ist.

Zu den stärksten Risikofaktoren für Frakturen zählt ein höheres Lebensalter. Im Rahmen dieses Gutachtens wurde vor diesem Hintergrund und aufgrund der Tatsache, daß mit den Bisphosphonaten, auch unter sekundärpräventiver Indikation, eine neue wirksame Therapie zur Verfügung steht, der mögliche "population impact" eines Screeningprogrammes + Intervention für postmenopausale Frauen in der Altersgruppe 60-69 Jahre abgeschätzt. Bei einer Interventionsschwelle von BMD kleiner $-1SD$ vom altersentsprechenden Mittel wurde der Anteil der verhinderbaren Frakturen/Jahr auf 3,7% geschätzt, bei einer Interventionsschwelle von $-2SD$ auf 1,65%. Die Größenordnung der möglicherweise präventierbaren Anteile an allen Frakturen liegt somit in der gleichen Größenordnung wie für ein unselektives Screening. Diese Schätzung zeigt auch, daß ein einzelner Risikofaktor, auch wenn er zu den stärksten gehört, zur Selektion einer Risikogruppe, die von der Knochendichtebestimmung profitiert, nicht ausreichend ist. Hierdurch wird wiederum die Notwendigkeit für die Entwicklung eines Risikofaktorprofils unterstützt.

6. Schlußfolgerungen

1. Von den derzeit gebräuchlichen Verfahren zur Messung der Knochendichte konnte keines aufgrund seiner meßtechnischen Charakteristika entscheidende Vorteile gegenüber den anderen geltend machen. Angesichts der Problematik bei Kalibrierung und Standardisierung, besonders unter den Bedingungen des klinischen Alltages, scheint es sinnvoll, sich auf die Anwendung eines Verfahrens zu beschränken, um notwendige Qualitätssicherungsmaßnahmen zu vereinfachen. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit mit laufenden und gerade abgeschlossenen klinischen und epidemiologischen Studien bietet sich die Verwendung der DXA an.

2. Dennoch ist die Knochenmasse unter den Faktoren, die die Fragilität von Knochen beeinflussen, der einzige, der in vivo mit einem nichtinvasiven Verfahren gemessen werden kann. Die Bedeutung als Risikofaktor für die Entstehung von Frakturen ist in Studien der Evidenzklassen Ib, II und III (nach KBV, 1998) belegt.

Eine „Frakturschwelle“ läßt sich anhand der Knochendichtewerte nicht definieren.

3. Indikationen:

Tertiärprävention/Therapie: Der Einfluß einer niedrigen Knochendichte als unabhängiger Risikofaktor für Refrakturen ist durch Daten aus prospektiven Kohortenstudien belegt. Der Effekt einer Bisphosphonattherapie zur Senkung von Frakturraten in der Hochrisikogruppe (Patientinnen mit Frakturen und niedriger Knochendichte) ist durch Studien der Evidenzklasse I und II belegt. Schätzungen unter Einbezug dieser

Ergebnisse ergaben, daß bei Patientinnen mit prävalenten Frakturen ein Programm aus osteodensitometrischem Screening mit anschließender Bisphosphonattherapie von Frauen mit unterdurchschnittlicher Knochendichte je nach Interventionsschwelle zwischen 5 und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindern kann. Einschränkung muß angemerkt werden, daß die Darstellungen sich nur auf über fünfzigjährige weibliche Patienten mit primärer Osteoporose beziehen. Außerdem stammen die Daten zu Therapieerfolgen aus klinischen Studien, ihre Übertragbarkeit auf die alltägliche Versorgungssituation bleibt zu evaluieren. Ein entscheidender Gesichtspunkt wird hierbei die Implementation von umfassenden Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Knochendichtemessung sein.

Sekundärprävention: Eine nennenswerte Effektivität der Osteodensitometrie als Screeningintervention zur Früherkennung einer Osteopenie/-porose und damit Frakturgefährdung von asymptomatischen postmenopausalen Frauen, welcher wirksam begegnet werden könnte, läßt sich anhand der wissenschaftlichen Literatur derzeit nicht belegen. Unter dieser Indikationsstellung sind vermutlich deutlich weniger als 8% der zu erwartenden Frakturen zu verhindern.

Auch die Effektivität eines risikoselektiven Screenings, zum Beispiel in bestimmten Altersgruppen, ist aus der wissenschaftlichen Literatur bisher nur grob und unzuverlässig einzuschätzen. Ein systematisch entwickeltes Risikofaktorprofil, welches Indikationen, die von zusätzlichen Informationen aus Knochendichtemessungen profitieren, identifiziert und in therapeutische Konsequenzen umsetzt, bleibt zu entwickeln. Danach wäre in Modellversuchen oder in experimenteller Versorgungsforschung der mögliche Nutzen erneut zu überprüfen und im Anschluß daran eine neue Verfahrensbewertung vorzunehmen.

Zur validen Beurteilung des Nutzens eines osteodensitometrischen Screenings bei Glukokortikoidtherapie ist eine systematische Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur zur Abschätzung des medikamentenassoziierten Frakturrisikos und der präventiven und therapeutischen Möglichkeiten erforderlich. Diese sollte Gegenstand eines gesonderten Gutachtens sein.

C Hauptdokument

C.1 Kontext und Fragestellung (Policy Question)

Nach der Neufassung des § 135 Abs. 1 SGB V hat der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen den erweiterten Auftrag erhalten, neben der Überprüfung von neuen und möglicherweise in den Leistungskatalog der GKV aufzunehmenden Leistungen auch bereits enthaltene Leistungen auf Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zu überprüfen. Bei der Osteodensitometrie werden alle diese Gesichtspunkte kontrovers - national und international - diskutiert. Das vorliegende Gutachten liefert eine Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit der Osteodensitometrie im Rahmen der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention der Osteoporose, deren Schlußfolgerungen nachvollziehbar auf der systematischen Analyse der derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Informationen beruhen.

Die Beschreibung des Nutzens erfordert den Nachweis, daß Patienten bzw. gefährdete Personen von der Anwendung der Technologie profitieren.

Die medizinische Notwendigkeit verlangt den Nachweis, daß der Nutzen klinisch relevant und alternativ nicht zu erreichen ist.

Die Beantwortung dieser Fragestellungen erfordern eine kurze Einführung in die technischen Charakteristika der Osteodensitometrie und eine Beschreibung der Krankheit bzw. der Risiken, zu deren Versorgung sie eingesetzt wird (werden soll).

C.2 Methoden

Bei allen Unsicherheiten hinsichtlich der Indikationsstellung gehört die Osteodensitometrie zu den medizinischen Verfahren, die im 5-stufigen "Lebenszyklus" einer Technologie (1 - unter Entwicklung; 2 - kurz vor der Einführung in die klinische Praxis; 3 - Implementationsphase; 4 - Akzeptanzphase; 5 - Technologie ist obsolet; nach Banta & Luce, 1993) etwa bei Stufe 3-4 einzuordnen wären. Das Krankheitsbild "osteoporotisch bedingte Fraktur", zu dessen Versorgung die Osteodensitometrie beiträgt, ist zudem ein häufiges Ereignis mit erheblichen sozioökonomischen Konsequenzen (vergl. Kap. C.4). Entsprechend umfangreich ist das Volumen der publizierten Literatur zu diesem Themengebiet, welches eine vollständige Aufarbeitung im Rahmen dieses Gutachtens unmöglich macht.

Wir haben daher für die unterschiedlichen Kapitel den Erfordernissen entsprechende Vorgehensweisen gewählt, was allerdings beinhaltet, daß für die Kapitel C.3, C.4 und C.5 jeweils eine gesonderte Darstellung der Methodik erfolgen muß.

C.2.1 Methodik Kapitel C.3

Die Darstellung der technischen und der meßtechnischen Charakteristika der Osteodensitometrie basiert auf der systematischen Literaturübersicht von Lange et al., 1994, die zur Verwendung in diesem Gutachten vom Autor aktualisiert wurde.

Im vorliegenden Update wurde für die aktualisierte Beurteilung der Phase 1, und hierbei insbesondere im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Verfahren (Präzision, Richtigkeit), auf aktuelle Übersichtsarbeiten zurückgegriffen. Für die zweite Phase der Evaluierung erfolgte keine im Vergleich zum Gutachten von 1994 weitergehende, Literaturrecherche mehr da für die darauf basierende dritte Phase inzwischen ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial zu den hier zu behandelnden Verfahren vorliegt. Außerdem wurde in den in das Gutachten von 1994 eingefloßenen Phase-2-Studien nahezu die gesamte Spannbreite für Sensitivität bzw. Spezifität (in einem Bereich zwischen 5 und 95%) beobachtet, so daß keine neuen Erkenntnisse aus weiteren solchen Studien zu erwarten sind (Lange et al., 1994). Für die dritte Phase wurde eine erneute Literaturrecherche in MEDLINE von 1993 bis März 1998 vorgenommen (Tabelle A-2 im Anhang zu Kapitel C.2); zusätzlich wurden die in Tabelle A-3 (ebenfalls im Anhang) aufgeführten Fachzeitschriften systematisch untersucht und die Referenzen der identifizierten Original- und Übersichtsarbeiten nach weiterführenden Literaturstellen überprüft.

Methodenteil und Zusammenfassung der Publikation von 1994 sind dem Anhang zu Kapitel C.3 dieses Gutachtens beigelegt.

Das methodischen Vorgehen bei der Aktualisierung entspricht weitestgehend dem der Arbeit von 1994, auf besonders wichtige Aspekte wird im Kapitel C.3 direkt verwiesen.

C.2.2 Methodik Kapitel C.4 und Kapitel C.5

Für die Kapitel C.4 und C.5 wurden Literatursuchen nach aktuellen HTA-Berichten und systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema Osteoporose in folgenden Literaturdatenbanken durchgeführt:

National Library of Medicine (NLM - weltweit größte biomedizinische Bibliothek, Bethesda, USA) mit den Datenbanken:

- Medline
- HSTAT (Health Services / Health Technology Assessment Texts)
- HealthStar

Cochrane Library mit den Datenbanken (Issue 4, 1998):

- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Reviews of Effectiveness (DARE)
- INAHTA Projektdatenbank

SOMED Version 1.1 (Literaturdatenbank für Sozialmedizin und Public Health; Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst Nordrhein-Westfalen)

Alle Datenbanken wurden ab 1990 recherchiert, die genauen Suchstrategien sind im Anhang zu Kapitel C.2 aufgeführt.

Zusätzliche Informationen wurden aus der Durchsicht von Referenzlisten gefundener Publikationen, Handsuche von in den Datenbanken nicht gelisteten Zeitschriften (Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Gesundheitswesen, Sozial- und Präventivmedizin, Deutsche Rentenversicherung) und Kongressbänden (ISTAHC 1997 und 1998) gezogen. Zu einigen Fragestellungen wurden auch themenspezifische Lehrbücher in der aktuellsten Auflage herangezogen.

Für spezielle Fragestellungen konnte auf Daten und Veröffentlichungen der EVOS-Arbeitsgruppe (European Vertebral Osteoporosis Study) zurückgegriffen werden. Die Mitarbeiter der Lübecker EVOS-Gruppe (Dr. Christine Matthis, Dr. Angelica Raspe, Prof. Dr. Dr. Heiner Raspe) standen als Fachgebietsexperten bei der Abfassung des Kapitels zur Beratung zur Verfügung.

Aufgrund der Fülle der gefundenen Publikationen (allein 103 - als systematisch bezeichnete - Review-Artikel) und der Breite der Fragestellung war eine systematische Aufarbeitung der Literatur in der vorgegebenen Zeit nicht möglich. Bei der Beschreibung der einzelnen Punkte wurden die unterschiedlichen Publikationsarten in folgender Reihenfolge herangezogen: HTA-Berichte, systematische Reviews, andere Übersichtsarbeiten (narrative Reviews, Konsensuspapiere, Leitlinienpapiere), Lehrbuchkapitel, Expertenauskünfte.

Nach klinischen Studien mit den beiden Bisphosphonaten Etidronat und Alendronat wurde mit einer gesonderten Strategie recherchiert. Zusätzlich zu den oben genannten Datenbanken (mit Ausnahme von SOMED und HSTAT) wurde das Cochrane Controlled Trials Register herangezogen. Um keine relevanten Publikationen zu übersehen, wurden die Suchstrategien (s. Anhang zu Kapitel C.2) bewußt unspezifisch formuliert und das umfangreiche Ergebnis anschließend nach definierten Kriterien manuell selektiert.

Ergebnisse der Literaturrecherche:

Es konnten 3 aktuelle HTA-Berichte zum Thema identifiziert werden, die ihrerseits auf systematischen Recherchen beruhen und die Ergebnisse vorangegangener HTA-Berichte, Leitlinien und Konsensdokumente beinhalten. Die methodische

Qualität der 3 Berichte ist im Anhang zu Kapitel C.2 anhand von Checklisten dokumentiert.

Die Recherche nach Publikationen zu den Bisphosphonaten Alendronat und Etidronat ergab über 400 Referenzen. Zur Berücksichtigung in diesem Gutachten mußten die Publikationen folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Publikationstyp: Klinische Studie mit Alendronat / Etidronat (RCT, andere prospektive Studien, außer Fallserien), Meta-Analyse oder systematische Übersicht.
- Indikation für den Bisphosphonateinsatz: Tertiärprävention/Therapie, Sekundär- oder Primärprävention der *primären* Osteoporose.
- Untersuchte Outcomes: Frakturen und/oder BMD.
- Orale Verabreichung des Medikamentes.
- Publikation in englischer, deutscher, französischer oder spanischer Sprache.

Ca. 360 Publikationen entsprachen den Einschlusskriterien nicht (Dokumentation mit Ausschlußgründen s. Anhang, Tabellen A-14 und A-15).

Die verbleibenden 40 Publikationen zu 31 Studien wurden anhand von Checklisten auf ihre methodische Qualität überprüft und die wichtigsten Studiencharakteristika tabellarisch dokumentiert (Anhang, Tabelle A-13).

Informationssynthese:

Die Hauptergebnisse und Empfehlungen der HTA-Berichte sind im entsprechenden Kapitel aufgeführt und diskutiert. Die Ergebnisse der Therapiestudien sind in den entsprechenden Kapiteln tabellarisch zusammenfassend dargestellt und diskutiert. Die Bewertung der Evidenz erfolgte gemäß den Richtlinien des Bundesausschusses "Ärztliche Behandlung".

C.3 Beschreibung der Technologie

C.3.1 Einführung

C.3.1.1 Allgemeiner Hintergrund

Im Jahre 1993 wurde von Lange et al. ein vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegebenes Forschungsgutachten zur diagnostischen Wertigkeit der Osteodensitometrie vorgelegt. Ziel des Gutachtens war u.a. die Klärung der Fragestellung, ob und wie weit Knochendichtemessungen als diagnostische Maßnahme für die Erkennung einer manifesten oder Vorhersage einer später eintretenden Osteoporose ausreichend evaluiert sind. Grundlage des Gutachtens war eine systematische

Übersicht, in der die nach einer umfangreichen Recherche identifizierten relevanten Arbeiten zum Thema aus den Jahren 1966 bis 1993 Berücksichtigung fanden. Als Richtlinie für die Beurteilung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes diente das "Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen", das von einer Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) entwickelt und 1989 national bzw. 1990 international publiziert worden war (Köbberling et al., 1989; Köbberling et al., 1990). Hierin wird vorgeschlagen, den Prozeß der Evaluierung eines diagnostischen Verfahrens in vier voneinander unabhängige Phasen einzuteilen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Phaseneinteilung der Diagnoseevaluierung (nach Köbberling et al., 1989)

Phase 1:	Technische und methodische Voruntersuchungen als Basis für die weitere klinische Evaluierung - Analytische Sensitivität und Spezifität, Störfaktoren - Reproduzierbarkeit, Richtigkeit, Akzeptanz, Risiko
Phase 2:	- Verteilung der Testergebnisse bei Gesunden und Kranken - Schätzung der <i>diagnostischen</i> Sensitivität und Spezifität bei bekanntem Krankheitsstatus
Phase 3:	Die sogenannte "kontrollierte diagnostische Studie", durchgeführt in der konkreten klinischen Anwendungssituation - Unverzerrte Schätzung von diagnostischer Sensitivität und Spezifität - Schätzung der Prävalenz und der prädiktiven Werte
Phase 4:	"Wirksamkeitsuntersuchung" der Anwendung

Nach den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 92 Abs. Satz 2 Nr. 5 SGB V (KBV, 1998) entsprechen Phase-2-Studien der Evidenzstufe II, Phase-3-Studien der Evidenzstufe Ib und Phase-4-Studien der Evidenzstufe Ia.

Das vorliegende Update sollte klären, ob es seit der Publikation der Ergebnisse des o.g. Gutachtens zu wesentlichen neuen Erkenntnissen bezüglich der diagnostischen Wertigkeit der Knochendichtemessung gekommen ist. Wie im Gutachten von 1993 (Publikation 1994) erfolgt eine Beschränkung auf das "Indikationsgebiet" einer primären Osteoporose bei Frauen. Außerdem werden nur die in Tabelle 6 aufgelisteten Verfahren betrachtet.

C.3.1.2 Evaluierung diagnostischer Verfahren

Der Begriff "Test" wird in der Medizin verwendet, um die Messung (den Meßvorgang) eines Merkmals zu bezeichnen. So ist beispielsweise etwa die Messung der "Knochendichte" primär die Bestimmung des Merkmals "Hydroxylapatitgehalt des Knochens". Dieses Merkmal kann durch ein Meßverfahren (durch einen Test) mehr oder weniger genau bestimmt werden. Ein "diagnostischer Test" im eigentlichen Sinn soll darüber hinaus direkt oder indirekt Aufschluß über das Vorliegen einer be-

stimmten Erkrankung oder deren Stadium geben. Es wird also eine mit möglichst großer Zuverlässigkeit bestimmte Information als "Indikator" für oder gegen das Vorliegen einer Erkrankung verwendet. Das Merkmal "Hydroxylapatitgehalt des Knochens" steht etwa als Indikator für den "strukturellen Zustand des knöchernen Skelettsystems", d.h. konkret für oder gegen eine erhöhte Knochenbrüchigkeit.

Die Kenntnis der Zuverlässigkeit der zur Diagnostik benutzten Methoden ist eine notwendige Voraussetzung für den weiteren Einsatz als diagnostischer Test. "Zuverlässigkeit" wird in diesem Zusammenhang als Sammelbegriff für verschiedene Qualitätsmerkmale verwendet. Diese Qualitätsmerkmale geben – vereinfacht ausgedrückt – an, inwieweit ein Meßverfahren das mißt, was es zu messen verspricht (Richtigkeit, Validität) und inwieweit es bei wiederholten Messungen zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt (Präzision, Reliabilität).

Die Zuverlässigkeit der Methoden ist eine selbstverständliche, wenn auch nicht hinreichende Voraussetzung für deren weiteren Einsatz als diagnostische Tests. Ein vergleichsweise weniger genaues Meßverfahren für einen guten Indikator kann durchaus wertvoller zur Erkennung einer Erkrankung sein als ein sehr genaues Meßverfahren für einen schlechten Indikator. Es ist deshalb darüber hinaus notwendig, auch die Güte der Indikatorfunktion des Tests zu betrachten.

In einem einfachen, jedoch häufig sinnvoll anzuwendenden Modell wird hierfür das Testergebnis in zwei Kategorien eingeteilt: normal (negativ) oder pathologisch (positiv). Diagnostische Tests, deren Ergebnisse in Form von quantitativen Daten vorliegen, werden in solche binären Aussagen überführt (dichotomisiert), indem der vorliegende Meßwert mit einer Trenngröße (cut off value) verglichen und der Test als negativ oder positiv gewertet wird, je nachdem, ob der Meßwert die Trenngröße über- oder unterschreitet. Das Testergebnis wird dann mit dem "wahren" Zustand (krank/nicht krank) des jeweiligen Patienten verglichen. Das setzt voraus, daß es neben dem zu beurteilenden diagnostischen Test ein zweites, davon unabhängiges Verfahren gibt, mit dem die Diagnose gesichert werden kann. Ein solches Verfahren wird als "Goldstandard" bezeichnet. Beispielsweise wird die Koronarangiographie als Goldstandard für die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung (KHK) angesehen.

Die jeweils binäre Unterteilung in positives/negatives Testergebnis bzw. Erkrankung liegt vor/liegt nicht vor führt zu vier möglichen Kombinationen: richtig positiv, falsch positiv, richtig negativ und falsch negativ. Der Anteil richtig positiver Testergebnisse unter allen Kranken wird dabei als Sensitivität, der Anteil richtig negativer Testergebnisse unter allen "Nichtkranken" als Spezifität bezeichnet.

Sensitivität und Spezifität stellen die sogenannten "Gütekriterien" eines diagnostischen Tests dar. Zur Unterscheidung zu den in der Labormedizin anders definierten Begriffen "analytische" Sensitivität (untere Nachweisgrenze) und Spezifität (bezogen auf den mehr oder weniger spezifischen Nachweis eines Stoffes) kann es sinnvoll

sein, die zusätzliche Bezeichnung "diagnostisch" zu verwenden. Prinzipiell sollte ein "guter" diagnostischer Test sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität aufweisen. Dieses Ideal ist aber nur selten zu erfüllen. Bei Testergebnissen, die nicht primär dichotom vorliegen, sondern für die zunächst ein (mehr oder weniger arbiträrer) Trennpunkt zwischen normal und pathologisch gewählt werden muß, sind Sensitivität und Spezifität meist nicht unabhängig voneinander zu optimieren. Durch Veränderung des Trennpunktes kann das eine Gütekriterium im allgemeinen nur auf Kosten des anderen verbessert werden.

Um die Anwendbarkeit eines diagnostischen Tests in der Praxis, d.h. in der konkreten Entscheidungssituation, beurteilen zu können, sind die beiden Kriterien Sensitivität und Spezifität jedoch nicht ausreichend. Sie lösen eigentlich das falsche Problem: Es geht weniger darum, eine schon feststehende Diagnose (Goldstandard) durch das zu evaluierende Verfahren zu bestätigen, sondern es soll vielmehr von dem Testergebnis auf das Vorliegen bzw. nicht Vorliegen der Erkrankung geschlossen werden. Diese Information liefern die sogenannten prädiktiven Werte. Der positive prädiktive Wert ist der Anteil richtig positiver Testergebnisse (tatsächlich Kranker) unter allen Patienten mit einem pathologischen Testergebnis. Der negative prädiktive Wert gibt den Anteil richtig negativer Testergebnisse (tatsächlich nicht Kranker) unter allen Patienten mit einem normalen Testergebnis an.

Während die prädiktiven Werte die für die Entscheidungssituation relevante Information liefern, haben sie gleichzeitig den "Nachteil", daß sie nicht konstant sind, sondern von der Prävalenz der Erkrankung abhängen. Als Prävalenz wird der Anteil von Patienten mit der zu diagnostizierenden Erkrankung im Untersuchungskollektiv bezeichnet. Wenn beispielsweise eine Erkrankung sehr selten, also die A-priori-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung niedrig ist (typische Screeningsituation), erhöht sich zwar diese Wahrscheinlichkeit bei positivem Testergebnis (Informationsgewinn), aber die Erkrankung bleibt trotzdem selten. Das Problem soll an einem Beispiel erläutert werden (nach Köbberling et al. 1991):

Bei 95% aller Patienten mit einem Morbus Bechterew kann das HLA-Antigen B 27, das in der Allgemeinbevölkerung nur mit einer Häufigkeit von 8% vorkommt, nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der HLA-B-27-Bestimmung als diagnostischem Test für das Vorliegen bzw. den Ausschluß eines Morbus Bechterew beträgt demnach die Sensitivität 95%, die Spezifität etwa 92%. Wenn man davon ausgeht, daß etwa 10% (Prävalenz) aller jungen Männer mit zunehmenden Rückenschmerzen, wechselnden rheumatischen Beschwerden und einer Geradhaltung des Achsen skeletts an einem Morbus Bechterew erkrankt sind, beträgt der positive prädiktive Wert der HLA-B-27-Bestimmung 57%, das heißt über die Hälfte der so charakterisierten Patienten mit positivem HLA-B-27 Befund leidet tatsächlich unter einem Morbus Bechterew. Würde aber die HLA-B-27-Bestimmung bei gleichbleibender Sensitivität (95%) und Spezifität (92%) als Screening in der Allgemeinbevölkerung eingesetzt mit einer Prävalenz von 0.2%, betrüge der positive prädiktive Wert nur noch etwa 2%, also 98% mit positivem HLA-B-27-Befund sind nicht an einem Morbus

Bechterew erkrankt. Das bedeutet, der Informationsgewinn durch den Test ist zwar beachtlich – immerhin hat sich die Krankheitswahrscheinlichkeit verzehnfacht –, aber die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung ist nach Testdurchführung immer noch sehr niedrig.

Bei der überwiegenden Zahl der klinisch-chemischen Verfahren und physikalischen Messungen (Knochendichte) ist das Testergebnis eine kontinuierliche (quantitative) Meßgröße. Eine "natürliche" Grenze zwischen "pathologisch" und "normal" gibt es dabei in aller Regel nicht. Man erreicht – wie oben ausgeführt – eine binäre - Testaussage, indem eine Trenngröße definiert und der Meßwert mit dieser, meist willkürlich bestimmten Größe verglichen wird.

Sensitivität und Spezifität sind damit immer abhängig von der Trenngröße, so daß sie stets als Wertepaar in Verbindung mit dem gewählten Grenzwert zu betrachten sind. Die häufig gestellte Frage nach einer "optimalen Trenngröße" läßt sich allgemeingültig nicht beantworten. Bei der Evaluierung diagnostischer Tests sollte die Wahl der Trenngröße deshalb integraler Bestandteil sein. Eine verbreitete Methode hierfür ist die ROC ("Receiver Operating Characteristic") - Analyse, ein Verfahren aus der Nachrichtentechnik, das eingesetzt wird, um den Zusammenhang zwischen "richtig" und "falsch" erkannten Signalen zu untersuchen. Im Zusammenhang mit der Evaluierung eines diagnostischen Tests werden in einer ROC-Kurve der Anteil richtig positiver Befunde (Sensitivität) gegen den Anteil falsch positiver Befunde (100 minus Spezifität) in Abhängigkeit von der Trenngröße aufgetragen. ROC-Kurven spielen auch beim Vergleich verschiedener Diagnoseverfahren eine Rolle. Dasjenige Verfahren, dessen Fläche unter der ROC-Kurve am größten ist (bzw. dessen Kurve sich am meisten der "oberen, linken Ecke" des Koordinatenkreuzes bei 100% Sensitivität und Spezifität annähert), hat global die höchste diagnostische Trennschärfe.

Dies ist jedoch häufig nur von eingeschränktem Interesse, da meistens nicht davon ausgegangen werden kann, daß Sensitivität und Spezifität in ihrer Bedeutung gleich zu gewichten sind. Vielmehr wird man in bestimmten Situationen mehr an einer größeren Sensitivität, in anderen mehr an einer größeren Spezifität interessiert sein, so daß weniger die globale Testcharakteristik als vielmehr ein einzelner Punkt auf der Kurve von Bedeutung für die Auswahl des Verfahrens ist. Nur wenn sich beim Vergleich von zwei Diagnoseverfahren die entsprechenden ROC-Kurven nicht überschneiden, das heißt, das eine Verfahren bei gegebener Spezifität immer höhere Werte für die Sensitivität liefert, kann die Fläche unter der Kurve als Entscheidungskriterium herangezogen werden, was dann aber im Prinzip überflüssig ist, da das überlegene Verfahren sofort visuell erfaßt werden kann.

Für die Frage der Eignung des diagnostischen Tests zum Erkennen oder Ausschluß einer bestimmten Erkrankung haben die aufgeführten Methoden und Parameter eine unterschiedlich große Bedeutung. Eine möglichst hohe Genauigkeit eines Verfahrens ist Voraussetzung für eine akzeptable Sensitivität und Spezifität, die wiederum

gemeinsam und im Zusammenhang mit der Prätest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung (Prävalenz) die Höhe der prädiktiven Werte beeinflussen. Letztere schließlich stellen die für die Entscheidungssituation relevanten Parameter dar und erlauben eine Abschätzung des Informationsgewinns durch den Test. Basierend auf dieser "natürlichen" Ordnung wurde, wie eingangs kurz erwähnt, für die Evaluierung von Diagnoseverfahren, ähnlich wie für die Evaluierung von Therapiemaßnahmen, ein in vier voneinander getrennten Stufen bzw. Phasen ablaufender Prozeß vorgeschlagen (vergl. auch Tabelle 5, nach Köbberling et al., 1989; Köbberling et al., 1990):

In der *ersten Phase* werden die Grundlagen für die Anwendung bzw. Anwendbarkeit des zu überprüfenden diagnostischen Verfahrens untersucht. Dazu zählen:

- Die analytische Sensitivität und Spezifität, z.B. von biochemischen Meßgrößen, oder die Auflösung bei bildgebenden Verfahren.
- Die Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Meßergebnissen (Laborparameter, bildgebende Verfahren, klinische Untersuchungen, Symptome).
- Störfaktoren, vor allem systematisch verzerrende Einflüsse.
- Materieller und personeller Aufwand für das Erlernen, die Durchführung und Auswertung des diagnostischen Tests.
- Akzeptanz bzw. Zumutbarkeit des diagnostischen Tests für Patienten, Ärzte und ärztliches Hilfspersonal.

In der *Phase 2* soll untersucht werden, inwieweit sich die Verteilungen der Meßwerte verschiedener Patientengruppen unterscheiden, ob das untersuchte Merkmal also grundsätzlich geeignet erscheint, Patienten mit unterschiedlichem Krankheitsstatus voneinander zu trennen. Hierbei kann auch orientierend geprüft werden, in welcher Entscheidungssituation eine weitere Evaluierung vielversprechend erscheint, indem etwa Verteilungen von Patienten verschiedener Krankheitsstadien oder verschiedener Begleiterkrankungen verglichen werden. Nach Abschluß der Phase-2-Studie(n) stehen Schätzungen zur Sensitivität und Spezifität zur Verfügung, die bereits einen Hinweis auf die Einsetzbarkeit des diagnostischen Tests geben können. Wegen der Selektion der untersuchten Kollektive reichen diese Schätzungen aber noch nicht zur endgültigen Beurteilung der Testgüte aus.

Der *dritte Schritt* der Evaluierung ist die prospektive, kontrollierte, diagnostische Studie. Eine solche Studie soll zuverlässige, unverzerrte Schätzungen der Gütekriterien des diagnostischen Tests in einer bestimmten klinischen Situation ermöglichen. Im Gegensatz zur Phase 2 ist hier nicht der bekannte Krankheitsstatus das Einschlusskriterium für die Studie, sondern die Indikation zur Durchführung der diagnostischen Maßnahme in der klinischen Praxis. Eine wesentliche Anforderung an Phase-3-Studien besteht darin, daß die endgültige Diagnose ohne Kenntnis des zu

evaluierenden Verfahrens gestellt, genauso wie das Testergebnis ohne Kenntnis der Diagnose erhoben werden sollte ("wechselseitige Blindheit"). Es ist eine selbstverständliche Voraussetzung für die Evaluierung eines diagnostischen Verfahrens, daß das zu untersuchende Verfahren zur Diagnosestellung des Patienten (noch) entbehrlich ist.

Der letzte Schritt in dieser Kette von aufeinander aufbauenden Untersuchungen muß schließlich - in Anlehnung an den Wirksamkeitsnachweis von Therapiemaßnahmen - der Frage gelten, ob die Anwendung eines diagnostischen Verfahrens nicht nur im Hinblick auf das Stellen der Diagnose (Phase 3), sondern auch für den weiteren Krankheitsverlauf im Vergleich mit dem standardmäßigen Diagnose- und Therapieablauf für den Patienten Vorteile bringt. In dieser Phase wird der diagnostische Test in der einen Gruppe (Studiengruppe) in die Entscheidungsfindung einbezogen, in der anderen (Vergleichsgruppe) jedoch nicht, oder er wird gar nicht durchgeführt. Typisches Beispiel dafür sind randomisierte Prüfungen zur Effektivität von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen. Durch positive Ergebnisse solcher Studien ist es möglich, eine Indikationsstellung für die Durchführung eines diagnostischen Tests klar zu beschreiben. In vielen Fällen wird die Indikationsstellung aber auch bereits aus positiven Ergebnissen prospektiver diagnostischer Studien im Sinne der Phase 3 deutlich. Die Basis für die Beurteilung ist dann nicht so eindeutig, sie ist jedoch auf jeden Fall breiter als bei einer Empfehlung allein anhand von Phase-1- oder allenfalls Phase-2-Studien.

C.3.1.3 Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte

Die technisch einfachste Bestimmung der sogenannten "Knochendichte" ist die Standard-Röntgenaufnahme eines Knochens. Das Knochengewebe und hier insbesondere die Kalziumsalze verursachen eine Schwächung der Röntgenstrahlen und bestimmen damit die Schwärzung der photographischen Schicht des Röntgenfilms.

Die subjektive, qualitative Beurteilung einer Röntgenaufnahme mit dem bloßen Auge hinsichtlich der "Knochendichte" ist nur ein sehr grobes und ungenaues Maß. Hinzu kommen systematische Störfaktoren wie z.B. Aufnahmetechnik, Filmentwicklung oder Weichteilüberlagerung; so sind im allgemeinen erst Mineralverluste ab 20-40% zu erkennen (z.B. Ringe, 1991; Ringe, 1995; Schild & Heller, 1992; WHO, 1994; Sturtridge et al., 1996). Durch eine Standardisierung der Röntgenaufnahmen und einheitliche Auswertung mit Hilfe bestimmter Indizes (Os-metacarpale-II-Index, Barnett-Nordin-Index, Singh-Index) wurde versucht, die Störgrößen weitgehend zu eliminieren. Diese Verfahren haben sich jedoch nicht durchsetzen können bzw. sind durch neuere Entwicklungen überholt worden.

Es wurden bereits früh Versuche unternommen, eine verbesserte Aussagekraft durch Vergleich von Schwärzungen zwischen dem interessierenden Knochen einerseits und einem Vergleichskörper mit definierter Dichte andererseits zu erzielen. Dabei wird über die Messung der optischen Dichte des Vergleichskörpers und des

Knochens auf dem Film mit einem Photodensitometer auf den Mineralgehalt geschlossen. Dieses Verfahren wird als Photodensitometrie bezeichnet.

Eine Weiterentwicklung führte dazu, nicht mehr indirekt über die vergleichende Schwärzungsmessung den Kalksalzgehalt zu bestimmen, sondern direkt die Absorption monochromatischer Strahlung mit Hilfe von Detektoren zu messen. Daraus kann unter Berücksichtigung bestimmter Konstanten und nach Eichung des Gerätes mit Standards bekannter Dichte der Mineralgehalt im durchstrahlten Knochen errechnet werden.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die gebräuchlichen osteodensitometrischen Verfahren, die im folgenden einzeln dargestellt werden.

Tabelle 6: Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte

Verfahren	Akronym	Meßorte
Single Photon Absorptiometry	SPA	Radius Calcaneus
Single X-ray Absorptiometry	SXA	Radius Calcaneus
Dual Photon Absorptiometry	DPA	Lumbale Wirbelsäule (a.p. und lat.) Oberschenkel
Dual X-ray Absorptiometry	DXA	Lumbale Wirbelsäule (a.p. und lat.) Oberschenkel
Peripheral Dual X-ray Absorptiometry	pDXA	Radius Calcaneus
Axial Quantitative Computed Tomography	aQCT	Lumbale Wirbelsäule
Peripheral Quantitative Computed Tomography	pQCT	Radius

Single Photon Absorptiometry (SPA)

Zunächst wurden als Strahlungsquelle radioaktive Isotope verwendet, die Photonenstrahlung niedriger Quantenenergien aussenden (z.B. Jod-125). Dieses Verfahren wird als Ein-Energie-Photonen-Absorptiometrie (engl.: single photon absorptiometry → SPA) bezeichnet. Typische Meßorte sind der proximale und distale Unterarm sowie der Calcaneus.

Da der Knochen in individuell unterschiedlicher Weise von Weichteilgewebe umgeben ist, was zu Konturunregelmäßigkeiten und Meßungenauigkeiten führt, wird die zu untersuchende Körperpartie in ein Wasserbad oder weichteiläquivalentes Gewebe eingebettet, so daß für jeden Patienten gleichdicke Weichteilschichten resultieren. Die Strahlenabschwächung in Wasser entspricht bei niedriger Photonenenergie derjenigen von Weichteilen.

Die Meßergebnisse der SPA werden entweder als Mineralgehalt pro Länge Knochen angegeben (g/cm, bone mineral content [BMC]) oder als Kalksalzgehalt pro Fläche (g/cm², bone mineral density [BMD]). Der Längenwert hat den Nachteil, daß deutli-

che Meßunterschiede zwischen dünnen und dicken Knochen bei tatsächlich gleichem Knochenmineralgehalt resultieren. Für den Flächenwert muß die Knochendicke unter Annahme eines kreisförmigen Knochenquerschnitts berechnet werden, was jedoch zu einem zusätzlichen Fehler führt. Beide Größen (Längen- und Flächenwert) sind nicht auf ein Volumen bezogen, was für eine Dichtebestimmung eigentlich gefordert werden müßte.

Weitere Probleme bei der SPA bestehen einerseits in der notwendigen Wiederauffindung bzw. Positionierung der Meßstelle, insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen, andererseits ist der sogenannte "Fettfehler" zu berücksichtigen. Dieser beruht auf der theoretischen Annahme, daß die zu untersuchende Körperpartie nur aus Knochen- und Weichteilgewebe besteht, während der Anteil des Fettgewebes zu vernachlässigen sei. Dies ist jedoch nicht immer zulässig und kann zu einer Unterschätzung des Mineralgehaltes führen (in extremen Fällen bei sehr fettleibigen Patienten bis zu 30%), da das Absorptionsverhalten im Fettgewebe anders ist als das von Knochen oder Weichteilen. Darüber hinaus nimmt bei alten Menschen der Fettanteil im Knochenmark zu.

Neben den genannten typischen Meßorten wurden mit der SPA auch Mineralgehaltsbestimmungen an verschiedenen anderen Körperpartien vorgenommen (Oberarm, Fingerknochen, distaler Oberschenkel). Diese Meßlokalisationen haben sich jedoch in der klinischen Praxis nicht durchsetzen können.

Mit der SPA können nur Messungen am peripheren Skelett durchgeführt werden. Da die Folgen des Knochenschwundes an der Wirbelsäule und am Oberschenkelhals am bedeutsamsten sind, wurden Verfahren entwickelt, mit denen auch dort – trotz unterschiedlich dicker Weichteilschichten – der Mineralgehalt bestimmt werden kann.

Dual Photon Absorptiometry (DPA)

Dies führte zum Prinzip der Zwei-Energie-Photonen-Absorptiometrie (engl.: dual photon absorptiometry → DPA). Durch die Verwendung einer Strahlenquelle mit zwei Energiepeaks (z.B. Gadolinium-125) kann der Überlagerungseffekt des Weichteilgewebes rechnerisch eliminiert werden.

Probleme der DPA-Messung an der Wirbelsäule ergeben sich durch Unregelmäßigkeiten der Knochenbegrenzung, Inhomogenitäten des zu untersuchenden Knochens sowie durch Verkalkungen im Bereich der Weichteile (z.B. Aortenkalk). Weiterhin spielt auch hier der "Fettfehler" eine Rolle, da besonders das Knochenmark älterer Menschen einen zunehmend höheren Fettanteil aufweist. Darüber hinaus führt die Alterung der Strahlenquelle (nach ca. 6-12 Monaten) bei der DPA zu einer erheblichen Zunahme der Untersuchungsdauer und zu einem systematischen Fehler (bei der SPA weniger), so daß sie regelmäßig ausgewechselt werden muß. Die Meßwerte der DPA werden im allgemeinen als Flächenwert (g/cm^2 , BMD) angegeben.

Schließlich wurden auch Versuche mit zwei oder drei verschiedenen Strahlenquellen unterschiedlichen Energiespektrums unternommen. Auch solche Meßanordnungen fanden aber keine weite Verbreitung.

Single X-ray Absorptiometry (SXA)/Dual X-ray Absorptiometry (DXA)

Eine Weiterentwicklung der Absorptionsmessungen mit radioaktiven Isotopen stellt die Verwendung einer Röntgenröhre als Strahlenquelle dar. Durch Röntgenröhren kann ein wesentlich höherer Photonenfluß erzeugt werden, was zu einer besseren Bildauflösung, kürzeren Meßzeiten und einer verbesserten Präzision führt. Diese Verfahren werden als Ein- bzw. Zwei-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (engl.: single/dual X-ray absorptiometry → SXA / DXA) bezeichnet.

DPA und DXA werden üblicherweise im posteroanterioren Strahlengang durchgeführt. Osteophyten, Aortenkalk und Verschmälerungen der Zwischenwirbelräume können jedoch zu verfälschten Meßergebnissen insbesondere bei älteren Menschen führen. Deshalb wurde als Ergänzung eine Technik entwickelt, mit der auch seitliche Messungen an der Wirbelsäule vorgenommen werden können. Diese sollen außerdem den Vorteil haben, daß ein größerer Anteil trabekulären Knochens gemessen werden kann. Weitere Meßorte von DPA und DXA sind die proximale Oberschenkelregion und der Radius (pDXA). Außerdem können Ganzkörpermessungen vorgenommen und hierbei wiederum einzelne Skelettregionen selektiv untersucht werden.

Quantitative Computertomographie (QCT)

Schon bald nach Einführung der Computertomographie in die klinische Praxis bemühte man sich, mit ihrer Hilfe quantitativ den Mineralsalzgehalt des Knochens zu bestimmen, was zur Bezeichnung Quantitative Computertomographie führte (QCT). Letztlich beruht die QCT auf dem gleichen Prinzip wie die anderen Verfahren, bietet jedoch den Vorteil, volumenbezogene, d.h. tatsächliche Dichtewerte (mg/cm³) angeben zu können.

Die Computertomographie gibt auf den Schwächungswert von Wasser bezogene Meßwerte an, die sogenannten Hounsfield-Einheiten (HE). Diese HE werden in einem zweiten Schritt über die Mitmessung von Standards, die aus einem dem Hydroxylapatit ähnlichen Material bestehen, mittels einer Eichgeraden in Volumenwerte der Knochendichte umgerechnet.

Hauptsächlicher Meßort der Quantitativen Computertomographie ist die Wirbelsäule, wobei hier, im Gegensatz zu den anderen Verfahren, eine selektive Messung von kompaktem und trabekulärem Knochen möglich ist.

Die QCT wird zumeist mit Röntgenröhren eines Energiespektrums durchgeführt, sogenannte Ein-Energie QCT (engl.: single energy QCT → SEQCT). Diese SEQCT

hat den Nachteil, daß sich der "Fettfehler" besonders ungünstig auf die Meßresultate auswirken kann.

Deshalb wurden Geräte mit zwei Energiespektren entwickelt (dual energy QCT → DEQCT), die den "Fettfehler" besser kontrollieren können, dafür aber den Nachteil einer geringeren Präzision sowie einer höheren Strahlenbelastung haben. Die DEQCT hat sich in der klinischen Praxis nicht durchsetzen können und ist auf Forschungsprojekte beschränkt.

Ein zusätzliches Problem der Quantitativen Computertomographie besteht in der exakten Repositionierung (der sogenannten "region of interest"), was zu Einbußen bei der Präzision führt. Hier wurden Fortschritte durch die Entwicklung automatisierter Konturwiederfindungsprogramme erzielt.

Neben der axialen QCT (aQCT) wurde schon recht frühzeitig eine Technik entwickelt, mit der computertomographische Schnittbilder an den Extremitätenknochen (Metacarpalknochen, Radius, Tibia, Calcaneus) erzielt werden (pQCT). Hierbei kann also auch am peripheren Skelett spongöser Knochen selektiv gemessen werden. Vorteile der Methode gegenüber der QCT an der Wirbelsäule sind eine niedrigere Strahlenexposition, ein geringerer gerätetechnischer Aufwand mit verminderten Kosten und eine höhere Präzision.

Von den beschriebenen und in Tabelle 6 aufgelisteten Verfahren müssen die mit Photonen als Strahlenquelle arbeitenden Meßverfahren (SPA, DPA) als veraltet betrachtet werden. Die Ein-Energie-Absorptionsmessung (SPA bzw. SXA) ist darüber hinaus in Deutschland im Gegensatz zu anderen Staaten (z.B. USA) nur wenig verbreitet. Periphere Messungen mit der DXA befinden sich noch in einem experimentellen Stadium.

C.3.2 Phase I

C.3.2.1 Zuverlässigkeit

Im Hinblick auf die Präzision (Übereinstimmung bei Mehrfachmessungen) und Richtigkeit (Übereinstimmung mit dem "wahren" Wert) der Messungen ergeben sich keine bedeutsamen neuen Erkenntnisse.

Studien zur Richtigkeit werden entweder am Phantom ("in vitro") oder an Leichenknochen ("in vivo") mit anschließender Veraschung vorgenommen. Die Richtigkeit wird dann zumeist als Standardfehler einer linearen Regressionsgeraden oder als Anteil "nicht erklärter Varianz" ($1 - r^2$) angegeben (jeweils in %) (WHO, 1994); als Synonym wird häufig der Begriff "Genauigkeitsfehler" verwendet. Angaben zur Richtigkeit der Meßverfahren aus drei neueren Übersichten (Genant et al., 1996; Hailey et al., 1996b; WHO, 1994) sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Sie entsprechen in ihrer Größenordnung (um 10%) denen aus dem Gutachten von 1994.

Hervorzuheben ist, daß für die neueren Verfahren SXA und DXA keine wesentlich günstigeren Werte genannt werden als für ihre Vorläufermodelle. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang auf die Möglichkeit verwiesen, daß gar keine aufwendigen Richtigkeitsuntersuchungen für SXA und DXA mehr vorgenommen worden sind, sondern nur noch ein direkter Vergleich mit SPA und DPA erfolgte (im Hinblick auf die Übereinstimmung der Meßwerte) mit Analogieschluß in bezug auf die Richtigkeit (WHO, 1994).

Die Präzision, im Schrifttum zumeist als Reproduzierbarkeit bezeichnet, wird typischerweise als Variationskoeffizient (VK, Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert in %) von Mehrfachmessungen angegeben. Dies ist allerdings nicht unproblematisch, da für eine sinnvolle Interpretation über den gesamten Meßbereich vorausgesetzt werden muß, daß sich der Meßfehler auch in heterogenen Gruppen proportional zum Mittelwert verhält, was methodisch besonderer Berücksichtigung bedarf (z.B. logarithmische Transformation oder getrennte Angabe von Meßfehlern für verschiedene Bereiche/Populationen; Chinn, 1990; Glüer et al., 1995), und oft eben nicht berücksichtigt wird. Anderenfalls, bei konstantem (absoluten) Meßfehler, ist es nicht sinnvoll, einen gemeinsamen VK z.B. für junge, gesunde Probanden mit zu erwartender höherer Knochendichte auf der einen und ältere Patienten mit zu erwartender niedriger Knochendichte auf der anderen Seite anzugeben, da der VK (als relative Größe) definitionsgemäß vom Erwartungswert abhängt und somit in dieser Situation nicht konstant sein kann.

Tabelle 7: Parameter zur Beurteilung der Zuverlässigkeit der Verfahren

Technik	Referenz	Jahr	Genauigkeitsfehler (%)	Präzisionsfehler (%)
SPA	WHO	1994	2-5	1-2
	Hailey et al.	1996b	2-8	2-5
SXA	Hailey et al.	1996b	5	1
	Genant et al.	1996	4-6	1-2
pDXA	Genant et al.	1996	4-6	1-2
DPA	WHO	1994	6-12	-
	Hailey et al.	1996b	3-10	2-6
DXA	WHO	1994	5-8 (LWS – a.p.)	1
			5-10 (LWS – lat.)	3
			5-8 (OS)	1-2
	Hailey et al.	1996b	3-10	1-3
	Genant et al.	1996	4-10 (LWS – a.p.) 5-15 (LWS – lat.) 6 (OS)	1-1.5 2-3 1.5-3
aQCT	WHO	1994	5-10 (SEQCT)	2-4
			3-6 (DEQCT)	4-6
	Hailey et al.	1996b	5-15	2-6
	Genant et al.	1996	5-15 (LWS – trabekulär) 4-8 (LWS – integral)	2-4 2-4
pQCT	Genant et al.	1996	- (Radius – trabekulär)	1-2
			2-8 (Radius – gesamt)	1-2

Im Gegensatz zur Richtigkeit werden hinsichtlich der Präzision Vorteile für SXA und DXA gegenüber SPA und DPA geltend gemacht. Die aus den schon o.a. Übersichten entnommenen Werte sind ebenfalls in Tabelle 7 wiedergegeben. Auch hier zeigen sich keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem Gutachten von 1994. Die Präzision erlangt für die Beurteilung von intraindividuellen Veränderungen, z.B. im Rahmen einer Therapiekontrolle, besondere Bedeutung. So sind erst Differenzen zwischen zwei Messungen, deren Betrag größer ist als etwa das Dreifache des Präzisionsfehlers, mit hinreichender Sicherheit als tatsächliche Veränderungen zu interpretieren (Blake & Fogelman, 1997; Nguyen et al., 1993), kleinere Unterschiede sind nicht vom "statistischen Rauschen" zu differenzieren. Dies hat somit direkte Auswirkungen auf einen sinnvollen Abstand zwischen zwei Messungen, um beispielsweise den Therapieerfolg hinsichtlich einer Veränderung der Knochendichte zu kontrollieren. So wird in diesem Zusammenhang in den Empfehlungen zu "Diagnose und Management der Osteoporose" der "European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease" auch unter optimalen Bedingungen (Präzisionsfehler 1-2%) davon abgeraten, Wiederholungsmessungen zur Therapiekontrolle in einem weniger als 2 Jahre betragenden Intervall vorzunehmen (Kanis et al., 1997).

Weiterhin ist zu beachten, daß in den Übersichten nicht zwischen Kurz- und Langzeitpräzision sowie zwischen Präzisionsuntersuchungen bei jungen, gesunden Probanden bzw. älteren Patienten unterschieden wird. Sowohl für die Langzeitpräzision als auch für ältere Patienten ist nämlich mit deutlich höheren (auch absoluten) Meßfehlern zu rechnen (Blake & Fogelman, 1997; Nguyen et al., 1993). Darüber hinaus spiegeln die in Studien ermittelten Präzisionsfehler nicht die klinische Routine in Krankenhaus oder Praxis wieder (Hailey et al., 1996b).

C.3.2.2 Kalibrierung / Standardisierung

Im Gutachten 1994 wurde auf das Problem der fehlenden Vergleichbarkeit der Knochendichtemeßwerte unterschiedlicher Hersteller, aber auch unterschiedlicher Gerätegenerationen desselben Herstellers hingewiesen. Dies ist im wesentlichen durch verschiedene Kalibriersysteme und Auswertungsalgorithmen zu erklären. Ein wichtiger Fortschritt zur Kompensation für Messungen an der Wirbelsäule mit der DXA war die Einführung des "European Spine Phantoms" (ESP) als Kreuzkalibrierungsphantom für die drei Hersteller Norland, Lunar und Hologic (Kalender, 1992). In mehreren Studien wurden durch vergleichende Messungen an Geräten aller drei Hersteller Umrechnungsformeln ermittelt, anhand derer standardisierte Knochendichtemeßwerte (sBMD) ausgegeben werden können (Blake & Fogelman, 1997; Felsenberg et al., 1996; Hanson, 1997). Der Stellenwert solcher kreuzkalibrierter Meßwerte ist allerdings noch unklar (Tohill, 1995). Vorausgesetzt wird u.a., daß Geräte von demselben Hersteller identische Ergebnisse liefern. Dies ist allerdings, wie oben angedeutet, nicht der Fall: Messungen des ESP an 17 verschiedenen Geräten der Firma *Lunar* ergaben Unterschiede von bis zu 5 Prozent, eine Größenordnung, die weit über der in vitro Präzision liegt (Formica, 1998); ähnliches wird auch für Ge-

räte der Firma *Hologic* berichtet (Gaither et al., 1996). Darüber hinaus sind Unterschiede in Abhängigkeit von der verwendeten Strahlgeometrie (punkt- oder fächerförmig) zu beachten. In einem Editorial zu standardisierten Knochendichtemeßwerten in der Zeitschrift *Osteoporosis International* heißt es dementsprechend, daß "im klinischen Alltag standardisierte Knochendichtemeßwerte die Diagnose und das Monitoring von Patienten verkomplizieren könnten." (Formica, 1998).

C.3.2.3 Normbereiche / Referenzwerte

Auch das Problem geeigneter Normbereiche wurde schon im Gutachten von 1994 dargelegt. Hier scheint sich die Situation mit der zunehmenden Verbreitung der Geräte eher verschlechtert zu haben. So ergab eine Umfrage in Großbritannien aus dem Jahr 1995, daß dort an 57 Orten mit 67 verwendeten Knochendichtemeßgeräten 13 unterschiedliche Normwerte für Meßwerte an der lumbalen Wirbelsäule und 11 verschiedene Referenzbereiche für Meßwerte am Oberschenkel verwendet wurden, die zusammen zu 15 unterschiedlichen Kombinationen führten (Simmons et al., 1995). Die Mehrzahl der Meßgeräte eines Herstellers (*Hologic*) verwendete noch Referenzbereiche, die in den USA erhoben worden waren. Dies betraf 27, also ca. ein Drittel aller Geräte. Die Meßwerte einer repräsentativen Stichprobe von 1282 Frauen im Alter zwischen 21 und 81 Jahren (mittleres Alter: 56 Jahre), die zu einer Bestimmung der Knochendichte überwiesen worden waren, wurden nach geeigneter Umrechnung mit den unterschiedlichen Normbereichen in Beziehung gesetzt. Es zeigte sich, daß nach der derzeit gültigen Osteoporosedefinition je nach Referenzbereich zwischen 0 und 37% der Patientinnen am Meßort Femur als osteoporotisch eingestuft wurden, am Meßort lumbale Wirbelsäule betrug die Spannbreite immerhin noch 12 bis 33% (Simmons et al., 1995). Ähnliche Diskrepanzen zwischen verschiedenen Referenzbereichen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet und führten zur Forderung nach zentren- bzw. populationsspezifischen Normbereichen (Ahmed et al., 1997). Das Problem wird durch die von einer Arbeitsgruppe der WHO vorgeschlagene und inzwischen allgemein akzeptierte Definition der Osteoporose verschärft: Osteoporose ist demnach als Erniedrigung der Knochendichte um mehr als 2.5 Standardabweichungen unter den Mittelwert junger, gesunder Personen (sogenannter "T-Score" - vergl. Kap. C.4) definiert (Kanis et al., 1997). Es zeigt sich aber, daß unter "jung" durchaus unterschiedliche Alterskategorien verstanden werden. So betrug das durchschnittliche Alter der für die o.g. Definition herangezogenen Referenzgruppe "junger, gesunder Frauen" in einer Studie von Faulkner und Mitarbeitern bei Geräten der Firma *Hologic* für den Meßort lumbale Wirbelsäule 30, für den Meßort Schenkelhals 22 Jahre. Geräte der Firma *Lunar* wiederum nahmen als Referenzgruppe für beide Meßorte Frauen im Alter zwischen 20 und 45 (!) Jahren, während die Autoren selbst eine Altersspanne von 20 bis 29 Jahren vorschlugen (Faulkner et al., 1996).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß weiterhin grundlegende Probleme der Phase 1 im Hinblick auf technische und methodische Voraussetzungen beste-

hen. Insbesondere die Normbereichsproblematik ist evident und bedarf einer fundierten Lösung.

Im Rahmen der klinischen Studien, die im vorliegenden Bericht zur Diskussion der Indikationsstellungen herangezogen werden (insbesondere: Black et al., 1996; Liberman et al., 1995; Watts et al., 1990; Harris et al., 1993; Miller et al., 1998; Miller et al., 1991; Wimalawansa, 1998; Steiniche et al., 1991; Hasling et al., 1994, Cummings et al., 1998), wurden zur Lösung der genannten methodischen Probleme eine Reihe von Qualitätssicherungsmaßnahmen ergriffen, die geeignet erscheinen, die technische-methodische Qualität der Osteodensitometrie soweit zu kontrollieren, daß eine ausreichende Aussagekraft des Messverfahrens erreicht wird. Hierzu gehören vor allem Maßnahmen zur Kalibrierung (und Kreuzkalibrierung) der Geräte, Schulungen der Operatoren, die Generierung von populationsspezifischen Normbereichen.

C.3.3 Phase II

Goldstandard

Ein besonderes Problem bei der Bestimmung der diagnostischen Testcharakteristika Sensitivität und Spezifität liegt in der Festlegung des "Goldstandards", also derjenigen diagnostischen Maßnahme, die mit der größtmöglichen Sicherheit eine Unterscheidung in "krank" bzw. "nicht krank" erlaubt. Für die Knochendichtemessung ergibt sich hier eine besondere Problematik. Ihr Einsatz dient der Erfassung einer erhöhten Knochenbrüchigkeit, d. h. der Erfassung eines Risikofaktors für das Erleiden von Frakturen. Die Fragilität von Knochen wird neben der Knochenmasse von einer Reihe weiterer Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören die trabekuläre Mikrostruktur, die "Materialqualität" des Knochens (ablesbar zum Beispiel an gehäuft auftretenden Mikroverletzungen oder Vernetzungszustand der Kollagenfibrillen) und anatomisch-geometrische Gegebenheiten (Heaney, 1998). Die Knochenmasse ist unter diesen Faktoren der einzige, der, über den Umweg der Abschätzung des Hydroxylapatitgehaltes des Knochens, in vivo mit einem nichtinvasiven Verfahren gemessen werden kann. Ex-vivo Untersuchungen, in denen Knochendichtewerte an Kadaverknochen gemessen und im Anschluß die Knochenbrüchigkeit unter Belastung ermittelt wurde, zeigen, je nach Versuchsanordnung, mäßige bis gute Korrelationen ($r = 0,6 - 0,9$) zwischen Knochendichtemesswert und Knochenfestigkeit (Beck et al., 1990; Bouxsein et al., 1995; Stromsoe et al., 1995; Cheng et al., 1997).

Festzuhalten bleibt, daß für die Evaluierung (Phasen 2 und 3) der Knochendichtemessung für die Zielgröße Fragilität kein praktikabler Goldstandard zur Verfügung steht.

Dies bedingt, daß, wie im Gutachten von 1994 und auch in den ausgewerteten wissenschaftlichen Publikationen vorgenommen, die Evaluation anhand des "Goldstan-

dards" (mutmaßlich osteoporotisch bedingte) Fraktur erfolgen muß. Es bleibt jedoch festzuhalten, daß hiermit nicht der Wert der Osteodensitometrie für die Erkennung und Vorhersage einer Frakturgefährdung (*Fragilität*) evaluiert wird, sondern die diagnostischen Charakteristika zur Erkennung und Vorhersage von Frakturen beschrieben werden. In diesem Sinne sind auch die im folgenden verwendeten Begriffe Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert zu interpretieren.

Bei den Frakturen wurde zwischen Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen (die übergreifende Bezeichnung für Oberschenkelhalsfrakturen und pertrochantäre Femurfrakturen wurde aus dem englischsprachigen Schrifttum übernommen) und sonstigen Frakturen weiter unterschieden. Unter Wirbelkörperfrakturen sind auch Deformitäten zu verstehen; hier ist die Nomenklatur auch in der wissenschaftlichen Literatur nicht einheitlich. "Sonstige Frakturen" umfassen Arbeiten, bei denen allgemein "nicht-Wirbelkörperfrakturen" oder "alle Frakturen nach minimalem Trauma" erfaßt wurden. Außerdem ist weiterhin die Heterogenität in der Manifestation der Erkrankung (Frakturort) in den verschiedenen Meßverfahren und den Meßorten zu beachten.

Im Gutachten von 1994 wurde für sämtliche Verfahren eine enorm große Spannweite von Sensitivitätswerten bei konstanter Spezifität und umgekehrt von Spezifitätswerten bei konstanter Sensitivität festgestellt. Es wurde nahezu der gesamte Wertebereich ausgeschöpft. So lag die Sensitivität bei einer Spezifität von 90% bei der SPA zwischen 10 und 80%, bei der DPA zwischen 10 und 95%, bei der DXA zwischen 25 und 85%, bei der aQCT zwischen 5 und 95% und bei der pQCT zwischen 30 und 90%. Tendenziell ließ sich folgende Reihenfolge für die Diskriminationsfähigkeit für das Kriterium "Wirbelkörperfrakturen" ableiten (in Klammern ist der Median der Sensitivität bei einer Spezifität von 90% angegeben): SPA ($\approx 30\%$) < DPA, DXA, aQCT ($\approx 60\%$) < pQCT ($\approx 70\%$). Diese Zahlen sind jedoch besonders vorsichtig zu interpretieren, da Phase -2-Studien typischerweise besonders anfällig für Verzerrungen sind. Die im Vergleich zur SPA deutlich besseren Werte für die anderen Verfahren ließen sich in den Phase-3-Studien nicht in diesem Ausmaß reproduzieren.

Im vorliegenden Update wurde auf eine Aktualisierung dieser Ergebnisse verzichtet, da aufgrund der offensichtlichen, besonderen Verzerrungsanfälligkeit keine neuen Erkenntnisse aus solchen Studien mehr zu erwarten sind und für die auf der zweiten Phase basierende dritte Phase der Diagnoseevaluierung, zumindest für die hauptsächlich eingesetzten Methoden, inzwischen ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorhanden ist.

C.3.4 Phase III

Das in der Einleitung skizzierte Ideal einer prospektiven, kontrollierten, diagnostischen Studie wird bisher in der Realität nur mit Einschränkungen umgesetzt. Auch

die wissenschaftliche Evidenz zu Knochendichtemessungen stützt sich weniger auf solche explizit diagnostischen Studien, sondern vielmehr auf typische epidemiologische Untersuchungen. Hierbei können aber zweifelsohne (prospektive) Kohortenstudien, bei denen Probanden mit oder ohne Exposition (niedrige bzw. nicht niedrige Knochendichte) über einen mehr oder weniger langen Zeitraum auf das Erleiden einer Erkrankung (osteoporotische Fraktur) hin beobachtet werden, der Phase 3 zugeordnet werden. Solche Kohortenstudien entsprechen am ehesten der klinischen Anwendungssituation von Knochendichtebestimmungen, da diese weniger der Diagnostik von bereits bestehenden bzw. erlittenen Frakturen als vielmehr von "drohenden" Frakturen (Risikofaktor) dienen sollen. Auch Studien, die als Querschnittsuntersuchungen z.B. im Sinne eines Bevölkerungsscreenings konzipiert waren und bei denen die Diagnosestellung (Osteoporose bzw. keine Osteoporose) unabhängig von der Dichtemessung erfolgte, wurden ebenfalls als Studien der Phase 3 anerkannt.

C.3.4.1 Ergebnisse

Die Literaturrecherche (s. Tabelle A-1 im Anhang zu Kapitel C.2) erbrachte insgesamt 33 Publikationen, die nach Fertigstellung des Gutachtens von 1994 erschienen sind und der Phase 3 der Diagnoseevaluierung zugeordnet werden können. Dabei handelt es sich einerseits um 15 Publikationen von prospektiven Kohortenstudien, die die für die Fragestellung relevantesten Studien darstellen, sowie andererseits um weitere 18 Publikationen aus retrospektiven Kohortenanalysen bzw. Querschnittsstudien mit Erhebung einer Frakturanamnese, bei denen angenommen werden konnte, daß die Gruppe der Erkrankten (mit Fraktur) und die Gruppe der nicht Erkrankten (ohne Fraktur) nicht von den Untersuchern willkürlich ausgesucht und vorgegeben wurden, sondern die Aufspaltung aus einer Gesamtgruppe ohne initial bekannten Frakturstatus resultierte. Das heißt, die Diagnose "Fraktur" bzw. "keine Fraktur" sollte unabhängig von der Kenntnis der Knochendichte erfolgen und umgekehrt. Selbstverständlich ist dies im Einzelfall nicht immer sicher zu belegen, und so kommt dieser zweiten Gruppe von Publikationen, die im folgenden der Einfachheit halber unter dem Begriff "Querschnittsstudien" zusammengefaßt werden, eine etwas eingeschränkte Aussagekraft zu.

Ein Abgleich mit erst kürzlich publizierten Reviews (Cummings & Black, 1995a; Jergas & Glüer, 1997; Marshall et al., 1996) ergab, daß sämtliche dort aufgeführten (prospektiven) Kohortenstudien, im folgenden ebenfalls der Einfachheit halber nur noch als "Kohortenstudien" bezeichnet, im Gutachten von 1994 bzw. im vorliegenden Update erfaßt wurden, so daß davon ausgegangen werden kann, daß der gegenwärtige wissenschaftliche Kenntnisstand zum Thema weitgehend vollständig berücksichtigt worden ist.

Kohortenstudien

In Tabelle A-16 (im Anhang zu Kapitel C.3) sind die wichtigsten Charakteristika aller 15 identifizierten Publikationen dargestellt. Keiner Publikation waren Angaben zu Sensitivität oder Spezifität (zur Vorhersage von Frakturen) direkt zu entnehmen, sondern es mußte auf eigene Schätzungen anhand der publizierten Daten zurückgegriffen werden. Diese Schätzungen mittels ROC-Analysen erfolgten auf zweierlei Weise: Entweder unter Normalverteilungsannahme aus Mittelwerten und Standardabweichungen der Knochendichtemeßwerte von Patienten mit und ohne Fraktur oder anhand von Inzidenz- oder Risikoangaben aufgeschlüsselt nach Terzilen, Quartilen oder Quintilen der Knochendichtemeßwerte. Bei einigen wenigen Arbeiten konnten ergänzend punktweise Berechnungen für Sensitivität und Spezifität erfolgen. Die Ergebnisse der ROC-Analysen sind in der Tabelle A-16 (im Anhang zu Kapitel C.3) als Werte für die Sensitivität bei vorgegebener Spezifität von zumeist 95 und 90% wiedergegeben (falls eine ROC-Analyse anhand von Mittelwerten und Standardabweichungen erfolgen konnte). Bei mehreren Meßorten pro Verfahren wird meistens nur das mit den "günstigsten" Werten dargestellt.

Von den 15 Publikationen zu Kohortenstudien entstammten vier der "Study of Osteoporotic Fractures" und drei der "Kuakini Osteoporosis Study" (s. Gutachten von 1994), betrachteten also im Prinzip jeweils das gleiche Kollektiv von Patienten, allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten des follow-up oder bezüglich verschiedener Zielkriterien oder mit unterschiedlichen Meßverfahren.

Lediglich für zwei Arbeiten konnten keine Schätzwerte für Sensitivität und Spezifität erhoben werden. Es handelt sich zum einen um die Arbeit von Gardsell und Mitarbeitern aus dem Jahr 1993, bei der die SPA zum Einsatz kam, also das (obsolete, in Deutschland nicht mehr angewandte) Verfahren, bei dem sowieso schon der Erkenntnisstand am höchsten ist, und die Arbeit von Nevitt und Mitarbeitern aus dem Jahr 1994 aus der "Study of Osteoporotic Fractures". Davis und Mitarbeiter betrachteten darüber hinaus in ihrer Publikation aus dem Jahr 1994, abweichend von dem sonst üblichen Vorgehen, das Risiko für Wirbelkörperfrakturen in Abhängigkeit davon, an wieviel Meßorten (von vier) die Patienten Knochendichtemeßwerte im unteren Terzil der Verteilung aufwiesen

In den 15 Publikationen wird über insgesamt 23 Knochendichte-Meßverfahren berichtet, die sich wie folgt aufteilen: 9mal DXA, 7mal SPA, 5mal DPA, einmal SXA und einmal aQCT. Dies spiegelt die Ablösung der alten mit radioaktiven Isotopen arbeitenden durch die mit einer Röntgenröhre operierenden absorptometrischen Verfahren wider. Die Ergebnisse der 12 auswertbaren Studien bezüglich der Testcharakteristika sind noch einmal für alle Studien zusammenfassend in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse für prospektive Kohortenstudien

Me- thode	Meßort	WK-Frakturen		Hüftfrakturen		Sonstige Frakturen	
		Sp	Se (Ref)	Sp	Se (Ref)	Sp	Se (Ref)
SPA	Radius					85	35 (Melton, 93)
						77	48 (Melton, 93)
	Calcaneus	90	40 (Wasnich, 1994)			90	17 (Cheng, 94)
SXA	Calcaneus			90	29 (Bauer, 1997)	90	14 (Bauer, 1997)
DPA	LWS	90	31 (Wasnich, 1994)				
		83	40 (Ross, 1993)				
		78	47 (Melton, 93)				
		70	58 (Ross, 95b)				
	Femur			77	69 (Melton, 93)		
DXA	LWS	90	30 (Black, 1996)			90	24 (Torgerson, 1993)
						90	22 (Nguyen, 93)
						90	20 (Kröger, 95)
	Femur			90	33 (Cummings, 1995a)	90	23 (Nguyen, 93)
				90	31 (Bauer, 1997)	90	21 (Bauer, 1997)
				50	81 (Hans, 1996)	90	16 (Kröger, 95)
aQCT	LWS	84	56 (Ross, 1993)				

Im Vergleich zum Gutachten von 1994 zeigt sich keine wesentliche Veränderung bei der Sensitivität bzw. Spezifität. Es ergibt sich bei festgesetzter Spezifität von 90% weiterhin eine Sensitivität um 30%, vereinzelt zeigen sich auch etwas höhere Werte. Auffallend ist das vergleichsweise günstige Ergebnis der einzigen Studie, bei der die quantitative Computertomographie eingesetzt wurde (Ross et al., 1993). Dies sollte jedoch aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl und des untypischen klinischen Settings im Rahmen einer Therapiestudie nicht überbewertet werden und bedarf weiterer Bestätigung.

Querschnittsstudien

Tabelle A-17 (im Anhang zu Kapitel C.3) enthält die Kurzübersichten zu den 18 Publikationen von Querschnittsstudien. Hier wurden bei fünf Arbeiten ROC-Kurven abgebildet, bei weiteren acht konnten Schätzwerte nach den oben beschriebenen Verfahren erhoben werden. Von den verbleibenden fünf bezogen sich drei auf die "Saunders County Bone Quality Study", der insgesamt vier der 18 Publikationen entstammten. Jeweils eine weitere Arbeit stützt sich auf Daten der "Study of Osteoporotic Fractures" und der "Kuakini Osteoporosis Study".

Bei den Querschnittsstudien ist der Trend zu den neueren Verfahren hin noch deutlicher: 12mal wurde die DXA, 6mal die SPA (davon betreffen 4 Arbeiten die "Saunders County Bone Quality Study"), je 2mal die SXA und aQCT sowie einmal die pQCT eingesetzt. Mit der DPA wurde in keinem Fall mehr die Knochendichte ermit-

telt. Die Ergebnisse der 13 auswertbaren Studien bezüglich Sensitivität und Spezifität sind noch einmal für alle Studien zusammenfassend in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse für Querschnittsstudien und retrospektive Kohortenanalysen

Methode	Meßort	WK-Frakturen		Hüftfrakturen		Sonstige Frakturen	
		Sp	Se (Ref)	Sp	Se (Ref)	Sp	Se Ref)
SPA	Radius	78	37 (Stegmann, 1996)			90	31 (v.d.Recke, 1996)
SXA	Radius	90	21 (Ross, 1995a)				
	Calcaneus	90	28 (Ross, 1995a)	90	34 (Glüer, 1996)		
		90	27 (Glüer, 1996)				
DXA	LWS (a.p.)	90	79 (Gonnelli, 1995)	90	21 (Glüer, 1996)		
		90	27 (Bauer, 1995)				
		90	27 (Turner, 1995)				
		90	26 (Lunt, 1997)				
		90	25 (Glüer, 1996)				
		90	22 (Jergas, 1995)				
		90	21 (Yu, 1995)				
		90	20 (v. d. Recke, 96)				
		90	17 (Ross, 1995a)				
		84	80 (DelRio, 1995)				
	LWS (lat.)	90	34 (Yu, 1995)				
		90	31 (Jergas, 1997)				
		84	50 (DelRio, 1995)				
	Femur	90	29 (Lunt, 1997)	90	45 (Turner, 1995)		
		90	26 (Bauer, 1995)	90	38 (Glüer, 1996)		
		90	26 (Glüer, 1996)				
		78	48 (Jones, 1996)				
aQCT	LWS	90	43 (Yu, 1995)				
		90	41 (Jergas, 1997)				
pQCT	Radius			75	62 (Krischker, 1997)		

Die Ergebnisse entsprechen denen der Kohortenstudien mit Sensitivitäten im Mittel um 30% bei auf 90% festgesetzter Spezifität. Die beiden Ausreißer bei der DXA mit Messung an der lumbalen Wirbelsäule (a.p.) und Frakturart Wirbelkörperfrakturen (DelRio et al, 1995; Gonnelli et al., 1995) sind vermutlich durch Selektionsmechanismen zu erklären (bei der Studie von Gonnelli und Mitarbeitern aus 1995 betrug die Prävalenz 74%). Auch hier schneiden die Studien, bei denen die quantitative Computertomographie eingesetzt wurde, etwas besser als die planarabsorptometrischen Verfahren ab.

C.3.4.2 A-priori-Wahrscheinlichkeiten und prädiktive Werte

Wie beim Gutachten von 1994 ergibt sich bei den Querschnittsstudien eine enorme Spannweite der Prävalenzen, beispielsweise bei Wirbelkörperfrakturen von 1% (mittleres Alter 54 Jahre) bis 74% (mittleres Alter 59 Jahre). Bei den Kohortenstudi-

en ist die Spannbreite bei den Inzidenzen eher weniger stark ausgeprägt, sie beträgt 7 bis 14% bei den Wirbelkörperfrakturen, 1 bis 10% bei den Hüftfrakturen (die 10% ergaben sich bei einer Beobachtungsdauer von > 13 Jahren (Gardsell et al., 1993) und 1 bis 30% bei "sonstigen Frakturen" (der Maximalwert ebenfalls bei langer Beobachtungszeit von durchschnittlich 8.3 Jahren (Melton et al., 1993). In Tabelle 10 sind für verschiedene Konstellationen von A-priori-Wahrscheinlichkeit, Sensitivität und Spezifität modellhaft prädiktive Werte angegeben.

Tabelle 10: Modellrechnung für prädiktive Werte bei einigen Konstellationen von A-priori-Wahrscheinlichkeit, Sensitivität (Se) und Spezifität (Sp)

A-priori-Wahrscheinlichkeit	Se (%)	Sp (%)	positiv prädiktiver Wert (%)	negativ prädiktiver Wert (%)
1%	30	90	3	99
	40	90	4	99
	90	30	1	100
	90	40	2	100
10%	30	90	25	92
	40	90	31	93
	90	30	13	96
	90	40	14	97
30%	30	90	56	75
	40	90	63	78
	90	30	36	88
	90	40	39	90

Bei niedriger A-priori-Wahrscheinlichkeit von 1% (für Fraktur) werden, unabhängig von gewählter Sensitivität und Spezifität, über 95% derjenigen mit pathologischem Testergebnis (niedrige Knochendichte) dennoch keine Fraktur erleiden, also im Falle einer Therapieentscheidung falsch behandelt. Der hohe negative prädiktive Wert von nahezu 100% muß im Zusammenhang mit der A-priori-Wahrscheinlichkeit von 99% für "nicht-Fraktur" (100%-1%) gesehen werden. Auch bei mittlerer A-priori-Wahrscheinlichkeit für das Erleiden einer Fraktur von 10% werden bei relativ hoher Spezifität von 90% immer noch nur 25 bis 30% der Patienten mit als "erniedrigt" bezeichneter Knochendichte einen Knochenbruch erleiden. Erst bei hoher A-priori-Wahrscheinlichkeit von 30% steigt der positive prädiktive Wert auf über 50%, allerdings nur bei einer Spezifität von 90%, was gleichzeitig niedrige Sensitivität bedeutet, das heißt nur 30 bzw. 40% derjenigen, die eine Fraktur erleiden, werden auch tatsächlich richtig erkannt.

C.3.5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse des Update bestätigen im wesentlichen das Gutachten von 1994. Für das Erleiden osteoporotisch bedingter Frakturen ist für das diagnostische Verfahren "Knochendichtemessung" mit einer Sensitivität von 30% bei einer Spezifität von 90% zu rechnen; als sehr optimistischer Schätzwert kann möglicherweise auch

mit einer etwas höheren Sensitivität bis 40% gerechnet werden. Diese Ergebnisse wurden zwischenzeitlich durch zwei weitere Reviews bzw. Meta-Analysen bestätigt. In einer gemeinsam von der "School of Public Health" der Universität Leeds und dem "Centre for Health Economics" der Universität von York erstellten Übersicht zur Sinnhaftigkeit eines Screeningprogramms nach Osteoporose zur Prävention von Frakturen kommen die Autoren auf eine Sensitivität von 37% bei einer Spezifität von 83% (University of Leeds, 1992). Marshall und Mitarbeiter geben bei ihrer 1996 publizierten Meta-Analyse eine Sensitivität von 34% bei einer Spezifität von 89% an (Marshall et al., 1996). Beides stimmt sehr gut mit dem Gutachten von 1994 bzw. dem vorgelegten Update überein. Diese Schätzwerte entstammen großen klinischen Studien aus spezialisierten Zentren mit überdurchschnittlich hohen Qualitätsstandards. Da für die Knochendichtemessung noch große Probleme hinsichtlich der präklinischen Parameter (siehe Phase 1, insbesondere Standardisierung, Normwerte) bestehen, ist eine Übertragung auf die klinische Routine sicher nur eingeschränkt möglich.

Ausblick:

Wie oben ausgeführt, konnte aufgrund von meßtechnischen Charakteristika keines der dargestellten Verfahren entscheidende Vorteile gegenüber den anderen geltend machen. Angesichts der Problematik bei Kalibrierung und Standardisierung, besonders unter den Bedingungen des klinischen Alltages, scheint es sinnvoll, sich auf die Anwendung eines Verfahrens zu beschränken, um notwendige Qualitätssicherungsmaßnahmen zu vereinfachen. In laufenden und gerade abgeschlossenen klinischen und epidemiologischen Studien wird zur Bestimmung der Knochendichte in der Regel die DXA verwendet. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit mit aktuellen Studien bietet sich demnach die Verwendung der DXA an. Zur Verbesserung der meßtechnischen Charakteristika sollte für dieses Verfahren neben der Erarbeitung von zentrums- und populationsspezifischen Normbereichen eine Beschreibung der Meßgenauigkeit (in-vivo accuracy) anhand von Veraschungsstudien vorgenommen werden. Die bisher berichteten Werte beruhen größtenteils auf Korrelationen von DXA-Werten mit Meßwerten älterer Verfahren (SPA, DPA) (s.o.).

In Ermangelung eines praktikablen Goldstandards, der die Evaluation des Verfahrens Osteodensitometrie zur Erkennung von Fragilität erlaubt, wird zur Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit ersatzweise das Kriterium "Fraktur" herangezogen - mit den oben berichteten Ergebnissen. Eine derartige Auswertung erlaubt keinen Rückschluß auf die Rolle einer verminderten Knochendichte als *Risikofaktor* für die Entstehung von osteoporotischen Frakturen. (Eine analoge Situation ergäbe sich, würde man die Wertigkeit der Blutdruckmessung an ihrer Fähigkeit, Schlaganfälle zu präzisieren, evaluieren.)

Die Rolle der Knochendichte als Risikofaktor für Frakturen wird im folgenden Kapitel dargestellt und diskutiert.

C.4 Beschreibung der Krankheitslast

C.4.1 Definitionen und Begriffsbestimmungen

Der Einsatz der Osteodensitometrie (mit anschließender Intervention) dient der Verhinderung von osteoporotisch bedingten (Re-)frakturen. Die Entstehung von derartigen Frakturen wird als die Einwirkung der Gewalt eines Sturzes aus nicht mehr als Stehhöhe auf ein fragiles Skelett beschrieben. Zur Feststellung der Kausalität sind also zwei Richtungen zu verfolgen:

1. Faktoren, die die Fragilität des Skelettsystems begünstigen.
2. Faktoren, die zum Auftreten von Stürzen führen.

Nur die unter Punkt 1. genannte Richtung soll im Rahmen dieses Berichtes weiter verfolgt werden. Eine Beschreibung der Krankheitslast erfordert daher zunächst die Definition des Begriffes Osteoporose.

Die am weitesten verbreitete Definition geht auf eine Konsensuskonferenz von 1991 (Consensus Development Conference, 1991) zurück: "Eine Erkrankung, die durch niedrige Knochenmasse und eine Beeinträchtigung der Mikroarchitektur des Knochengewebes gekennzeichnet ist und so zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und daraus folgend zu einem erhöhten Risiko führt, Frakturen zu erleiden" (Ü.d.A). Die Definition erlaubt zwei Auslegungen: einerseits wird die erhöhte Knochenbrüchigkeit (= Fragilität) als *Krankheit* beschrieben, andererseits ist sie *Risikofaktor* für das Erleiden von Knochenbrüchen. (Eine gleichermaßen ambivalente Definition findet sich z.B. für die Hypertonie: ein erhöhter Blutdruck wird per se als Krankheit verstanden und ist zugleich Risikofaktor für das Erleiden von vaskulären Insulten.)

Die Fragilität von Knochen wird von mehreren Faktoren beeinflusst: Von der Knochenmasse, von der Knochenqualität und von den geometrischen Verhältnissen. Unter diesen Faktoren läßt sich nur die Knochenmasse über den Umweg des indirekt gemessenen Mineralgehaltes des Knochengewebes in vivo mit nicht-invasiven Verfahren quantitativ abschätzen. Die gebräuchlichen Verfahren sind in Kapitel C.3 dargestellt. Zur Beschreibung der Meßgröße wird im deutschen Sprachgebrauch zumeist der Begriff "Knochendichte" verwendet, obwohl im physikalischen Sinne nur bei dreidimensional messenden Verfahren (QCT) von Dichte als Einheit (Masse/Volumen, g/ml) gesprochen werden kann. Auch die Ergebnisse von zweidimensional messenden Verfahren (SPA, DPA, SXA und DXA) werden als Knochendichte bezeichnet, aber in der Einheit g/cm^2 angegeben.

Merkmale der intrinsischen Knochenqualität ("Materialqualität") wie Vernetzung von Kollagenfibrillen oder das vermehrte Auftreten von Mikrofrakturen lassen sich in vivo und nicht-invasiv nicht erfassen. Das gleiche gilt für Merkmale der strukturellen Knochenqualität (z.B. Trabekelstruktur). Diese Parameter sind nur über Analyse von Knochenbiopsien zugänglich. Hier werden anhand einer Knochenprobe, meist des

Beckenkammes, folgende histomorphometrische Dimensionen erfaßt: Quantitative Parameter, mikroarchitekturelle Strukturen, statische, dynamische und ableitbare Parameter der Knochenneubildung sowie Knochenresorptionsparameter. Seit der Einführung der Knochendichtemessung wird der Knochenbiopsie unter klinischen Bedingungen nur noch Bedeutung bei der Differentialdiagnose von Osteoporose und Osteomalazie sowie bei der Abklärung des Verdachtes auf systemische Mastozytose beigemessen. Zu wissenschaftlichen Zwecken werden Knochenbiopsien im Rahmen von pathophysiologischen Untersuchungen und im Rahmen klinischer Studien mit knochenwirksamen Medikamenten ausgewertet. Die Auswertung von Knochenbiopsien unter dem Gesichtspunkt "Knochenqualität" ist Voraussetzung für die Durchführung von klinischen Studien mit knochenwirksamen Medikamenten.

Mit Unterschieden in der Knochengometrie (z.B. Länge der Schenkelhalsachse oder Fläche der vertebrealen Endplatten) sind vermutlich unterschiedliche Frakturhäufigkeiten in verschiedenen ethnischen Gruppe zu begründen (Heaney et al., 1998; Ross et al., 1995b).

Experimente mit Leichenknochen wiesen einen mäßigen bis starken Zusammenhang ($r = 0,6$ bis $0,9$) zwischen der Belastbarkeit sowohl von Femurknochen als auch von Wirbelkörpern mit der nicht-invasiv gemessenen Knochendichte nach. In-vitro-Studien haben gezeigt, daß bis zu 80% der Variabilität der Belastbarkeit von Femurknochen (unter Simulation eines seitlichen Falls mit Aufprall auf den Trochanter major) durch Dichtemessungen erklärbar sind. Die Variabilität der ex-vivo-Belastbarkeit (durch Kompression) von Wirbelkörpern unter experimentellen Bedingungen ist zu ca. 70% aus der gemessenen Knochendichte erklärbar (Übersicht bei Bouxsein et al., 1995).

Allerdings können Veränderungen der anderen oben genannten Faktoren, vor allem unter pathologischen Bedingungen, auch bei normaler oder sogar erhöhter Knochendichte ein Auftreten von Frakturen begünstigen, so z.B. unter Fluoridtherapie (Riggs et al., 1990) oder bei der Osteopetrose.

Dennoch bleibt festzuhalten, daß die Knochendichte zur Zeit der einzige Parameter ist, der für die Beurteilung der Fragilität herangezogen werden kann. Die gemessenen Knochendichtewerte können somit, unter Beachtung aller oben angeführten Einschränkungen, als Surrogat für Knochenstärke bzw. Fragilität verstanden werden.

Die Entwicklung der Knochendichte unterliegt einem physiologischen Verlauf: Sie nimmt in der Kindheit und Adoleszenz zu und erreicht im jungen Erwachsenenalter einen Höhepunkt (peak bone mass). Der Spitzenwert von Männern liegt im Mittel ca. 30% über dem von Frauen (Liel, 1988). Die Höhe dieses Wertes wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst, hierzu gehören genetische und verhaltensabhängige Faktoren wie Körpergewicht, Kalziumgehalt der Ernährung, körperliche Aktivität und Rauchen (Earnshaw, 1996). Nach Erreichen des Spitzenwertes nimmt die Knochen-

dichte im Laufe des Lebens wieder ab und zwar um ca. 1% / Jahr. Während der ersten 5-10 Jahre nach der Menopause kommt es bei Frauen zu einer deutlich höheren Verlustrate von ca. 2-4% / Jahr (Davis, 1989; Harris, 1992).

Die Verteilung der Knochendichtewerte entspricht in jedem Lebensalter einer Gauschen Normalverteilung. Die nach unterschiedlichen Methoden durchgeführten Knochendichtemessungen weisen eine erhebliche Variabilität auf (vergl. Kapitel C.3), so daß ein direkter Vergleich von Meßwerten bzw. das Festlegen von "Normwerten" erschwert ist. Diesem Umstand wurde Rechnung getragen, indem die Meßwerte relativ als Einheiten von Standardabweichungen von Mittelwerten angegeben werden.

Zwei Begriffe sind hier zu unterscheiden:

Z-Score, bezieht sich auf den altersabhängigen Mittelwert:

$$Z = \frac{BMD - \bar{BMD}_{\text{altersabh.}}}{SD_{\text{altersabh.}}}$$

BMD = aktueller Meßwert

$\bar{BMD}_{\text{altersabh.}}$ = Mittelwert in der gleichen Altersgruppe

*SD*_{altersabh.} = Standardabweichung in der gleichen Altersgruppe

T-Score, bezieht sich auf den Mittelwert einer Referenzpopulation junger gesunder Frauen:

$$T = \frac{BMD - \bar{BMD}_{\text{referenz.}}}{SD_{\text{referenz.}}}$$

BMD = aktueller Meßwert

$\bar{BMD}_{\text{referenz.}}$ = Mittelwert in der Referenzpopulation

*SD*_{referenz.} = Standardabweichung in der Referenzpopulation

Zur Abgrenzung von Normalbereichen werden eine Reihe von Einteilungen verwendet.

Von der WHO wird für die Diagnose der Osteoporose mittels Osteodensitometrie folgende Einteilung vorgeschlagen (WHO, 1994):

Ausgehend vom Knochendichtemittelwert junger gesunder Frauen (Referenzwert), wird die gemessene Knochendichte als Abweichung in Einheiten von Standardabweichungen beurteilt (T-Score) und in vier diagnostische Kategorien eingeteilt (Tabelle 11). Abweichungen in Richtung höherer Knochendichte, im Sinne einer Osteopetrose, sind in dieser Einteilung nicht berücksichtigt. Nicht abschließend geklärt ist außerdem die Definition von "jung und gesund" (vergl. auch Kap. C.3).

Tabelle 11: WHO-Kategorien der Osteopenie /-porose

Diagnostische Kategorie lt. WHO	BMD in Relation zum Mittelwert junger gesunder Frauen	T-Score
normal	BMD bis 1 SD unter dem Referenzwert	0 bis -1
Osteopenie	BMD 1-2,5 SD unter dem Referenzwert	-1 bis -2,5
Osteoporose	BMD > 2,5 SD unter dem Referenzwert	< -2,5
schwere bzw. manifeste Osteoporose	BMD > 2,5 SD unter dem Referenzwert, zusätzlich Vorliegen von einer oder mehreren Fragilitätsfrakturen	< -2,5

Zur Beschreibung von "erniedrigten" Knochendichtewerten werden von anderen Arbeitsgruppen noch andere Einteilungen verwendet, z.B.:

- Z-Score: Angabe von Frakturrisiken pro SD Abweichung unter den altersadjustierten Mittelwert (z.B. Marshall et al., 1996).
- Unterhalb der 25% Perzentile des altersadjustierten Normalbereiches (z.B. Torgerson et al., 1993).
- Unterhalb der 40% Perzentile des altersadjustierten Normalbereiches (University of Leeds, 1992).

Je nach verwendetem Grenzwert unterscheiden sich die Anteile der Bevölkerung, die als osteopenisch eingestuft werden. Für die Population von Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren sieht dies folgendermaßen aus (Tabelle 12, nach WHO, 1994):

Tabelle 12: Anteile der als "osteopenisch/osteoporotisch" eingestuften Frauen an der gesamten Altersgruppe in Abhängigkeit vom verwendeten Grenzwert

Grenzwert	Anteil der als "osteopenisch/osteoporotisch" eingestuften Frauen		
	50-59 Jahre	60-69 Jahre	50-69 Jahre
Unterhalb des altersbezogenen Normbereiches von $\pm 2SD$	2,5%	2,5%	2,5%
1 SD unter altersadjustiertem Mittelwert (Z-Score = -1)	16%	16%	16%
-1 SD unter dem Mittelwert junger gesunder Frauen (T-Score = -1)	24%	62%	43%
$\leq 2,5$ SD unter dem Mittelwert junger gesunder Frauen (T-Score = $\leq -2,5$)	14,8%	21,6%	k.A.
Unterhalb der 20. Perzentile des Wertes junger gesunder Frauen	67%	95%	81%

Beim Vergleich von Publikationen zur Knochendichte ist daher besonderes Augenmerk auf die verwendete Einheit bzw. den Bezugsbereich zu richten, da sich noch keine Einteilung durchgesetzt hat!

Soweit sich keine spezifischen Ursachen für die Osteoporose erkennen lassen, spricht man von primärer Osteoporose, ansonsten von sekundärer Osteoporose. Ursachen für sekundäre Osteoporosen/-penien sind in Tabelle 13 dargestellt.

Zum Ausschluß einer sekundären Osteoporose wird z.B. von der DAGO ein Laboruntersuchungsprogramm vorgeschlagen, welches die Bestimmung der folgenden Parameter umfaßt: Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG), Differentialblutbild, Kalzium im Serum, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase und bei beschleunigter BSG zusätzlich eine Serum-Elektrophorese (DAGO, 1997).

Tabelle 13: Ursachen von sekundären, radiologisch nachweisbaren Osteoporosen/-penien (nach Genant, 1997)

Endokrine Ursachen	Morbus Cushing, Hypogonadismus, Hypopituitarismus, Diabetes mellitus, Hyperthyreoidismus, Hyperparathyreoidismus
Knochenmarksverdrängung/-expansion	Myelome, Leukämien, Metastasen, Morbus Gaucher, Anämien (Thalassämien, Sichelzellanämien)
Medikamente/Drogen	Kortikosteroide, Heparin, Anticonvulsiva, Immunsuppressiva, Alkohol
chronische Erkrankungen	chronische Nieren-, Leberinsuffizienz, Malabsorptionssyndrome, chron. entzündliche Gelenkerkrankungen, Immobilisation
Mangelzustände	Vitamin D, Vitamin C (Skorbut), Kalzium, Mangelernährung
angeborene Stoffwechselstörungen	Osteogenesis Imperfecta, Homocysteinurie

C.4.2 Häufigkeit von inzidenten oder prävalenten Skelettfrakturen / -deformitäten, Assoziation mit Osteoporose

Zahlen zu Frakturinzidenzen in Deutschland (erhoben im Bezirk Zittau) liefert die populationsbezogene prospektive Erhebung von Wildner et al., 1996. Gegenstand dieser Arbeit war außerdem die Entwicklung eines Algorithmus, der die Unterscheidung zwischen "intrinsischen" (d.h. eher durch altersassoziierte Pathomechanismen - wie abnehmende Knochendichte und zunehmende Sturzneigung - bedingte) von "extrinsischen" (d.h. eher auf äußerliche Einwirkungen zurückzuführende) Frakturen ermöglicht und so die Ermittlung des vermutlich durch Alterungsprozesse bedingten Anteils an Frakturen erlaubt. Dieser altersassoziierte Anteil der Frakturen beinhaltet auch die osteoporoseassoziierten Frakturen, kann diesen allerdings nicht gleichgesetzt werden, da insbesondere im sehr hohen Alter auch andere Risikofaktoren für Frakturen eine zunehmend größere Rolle spielen. Da die Zahlen anhand von Arztkontakten ermittelt wurden, sind klinisch unauffällige Frakturen, also auch ca. zwei Drittel der Wirbelkörperfrakturen, nicht erfaßt (Cooper, 1994).

Tabelle 14: Frakturinzidenzen/10000/Jahr; Anteil der mit altersabhängigen Veränderungen assoziierten Frakturen (nach Wildner et al., 1996)

Altersgruppe: Jahre	Frauen:		Männer:	
	Inzidenz/ 10000/Jahr	% "intrinsisch"	Inzidenz/ 10000/Jahr	% "intrinsisch"
50-54	289	61	256	21
55-59	416	71	237	32
60-64	356	79	288	54
65-69	321	73	163	44
70-74	395	81	153	29
75-79	460	79	270	59
80-84	481	73	285	39
85 +	656	83	416	63

Von Cöster et al., 1994, werden Inzidenzen von Hüftfrakturen berichtet, die aus einer Erhebung in einer für die Grundgesamtheit der alten Bundesländer repräsentativen Population stammen. Es wurden Frakturen erfaßt, die bei Personen > 35 Jahre auftraten und deren auslösende Traumastärke einen Fall aus Stehhöhe nicht überstieg. Hier wurden jährliche Inzidenzraten auf 100 000 Einwohner berichtet, die für Frauen 291,3 und für Männer 110,2 betragen. Frauen erlitten damit ca. 2,5mal so häufig Hüftfrakturen wie Männer. Ein exponentieller Anstieg der Häufigkeiten wurde für beide Geschlechter nach dem 70. Lebensjahr beobachtet. Für den internationalen Vergleich wurden die deutschen Inzidenzraten normiert auf die weiße amerikanische Standardpopulation. Tabelle 15 zeigt die alterskorrigierten jährlichen Inzidenzraten/100 000 Einwohner im internationalen Vergleich.

Tabelle 15: Alterskorrigierte, standardisierte jährliche Inzidenzrate der Schenkelhalsfrakturen für Frauen und Männer [≥] 35 Jahre (bezogen auf 100 000 Einwohner) in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich (nach Cöster et al., 1994)

	Frauen	Männer
Norwegen	421,0	230,5
USA, Rochester	319,7	177,0
Bundesrepublik	235,5	135,9
Schweden	237,2	101,4
Holland	187,2	107,9
England	142,2	69,2

In diesem Vergleich liegt Deutschland an dritter Stelle hinter Norwegen und den USA.

Inzidenzen von peripheren Frakturen und Wirbelkörperfrakturen in einer Kohorte von 2371 Personen (1251 Männer, 1120 Frauen aus 7 deutschen Studienzentren) im Alter zwischen 50 und 79 Jahren, nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 40,5 Monaten (22,7 - 53,9), berichtet die gerade abgeschlossene EVOS-II-Studie (Matthis et al., Juli 1998).

Bei den Männern wurden bei 43 Personen (entspricht 3,4%) 46 periphere Frakturen registriert, von denen 50% durch ein Trauma niedriger Energie verursacht wurden. Bei den Frauen wurden bei 60 Personen 62 Frakturen berichtet, von denen 63% durch ein Trauma niedriger Energie ausgelöst wurden. Unter den Lokalisationen dominierten Hand- und Unterarmfrakturen (n = 60, bei 145 Frakturen insgesamt), die mehrheitlich nach geringen Traumata eintraten (72%). Frauen waren 4,3mal häufiger betroffen.

Die wahre Prävalenz von höhergradigen Wirbelkörperdeformitäten, morphometrisch bestimmt nach der Methode von McCloskey et al., 1993, ist in der BRD nach den Ergebnissen der European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS-I) für beide Geschlechter im Alter von 50 bis 79 Jahren mit rund 10% anzunehmen (Felsenberg et al., 1998). Ihre Inzidenz ist schwieriger abzuschätzen; hierzu bedarf es wenigstens zweier zeitlich getrennter Röntgenaufnahmen der BWS und LWS. In EVOS-II (Matthis et al., 1998) wird im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine Inzidenz von 3,1% für Frauen und 3,2% für Männer berichtet. Rechnet man die Verschlechterungen hinzu (d.h. Deformitäten, die bei Patienten mit schon bestehenden Deformitäten auftraten bzw. weitere Deformierung von schon betroffenen Wirbelkörpern), erhöht sich die Inzidenz auf ca. 4,4% bei Frauen und 4,6% bei Männern.

Für vertebrale Frakturen ist die Ermittlung des osteoporotisch bedingten Anteils extrem schwierig - insbesondere gehen bei dieser Abschätzung die Unsicherheiten durch die unterschiedlichen Definitionen der Wirbelkörperdeformitäten ein. Die EVOS-I-Daten zeigen, daß in Abhängigkeit von der verwendeten Definition der Wirbelkörperdeformität und der Anzahl und Lokalisation der Knochendichtemessungen unterschiedliche Anteile aller Wirbelkörperdeformitäten als osteoporoseassoziiert (lt. WHO-Definition - vergl. Kap. C.4) angesehen werden müssen. Für Osteoporose an der LWS oder am Femurhals lagen diese Anteile bei Frauen bei 66%, bei Männern bei 44% (Scheidt-Nave et al., 1998). Daten zur Assoziation einer Osteopenie (lt. WHO-Definition) werden in der Publikation nicht berichtet.

Eine Übersicht über die Inzidenzen von peripheren Frakturen bei älteren Frauen (>65 Jahre) gibt die populationsbezogene Kohortenstudie (Study of Osteoporotic Fractures), deren Daten in der Publikation von Seeley et al., 1991, berichtet werden.

Während einer Studiendauer von 2,23 Jahren traten in einer Kohorte von 9704 Frauen von über 65 Jahren 841 periphere Frakturen auf. Folgende Inzidenzen werden für die unterschiedlichen Frakturlokalisationen in der Gesamtkohorte berichtet (Tabelle 16):

Tabelle 16: Frakturinzidenz/1000 Frauenjahre (nach Seeley et al., 1991)

Handgelenk	Fuß	Knöchel	Humerus	Schenkelhals	Rippen	Zehen	Ellbogen	Finger	Bein	Patella	Becken	Hand	Alle
8,6	4,6	4,1	4,0	3,9	3,1	2,8	2,2	1,5	1,4	1,4	1,3	1,1	40

Der Einfluß osteoporotischer Knochenveränderungen konnte hier differenzierter ausgewertet werden, da für alle Studienteilnehmerinnen Knochendichtewerte bestimmt wurden. Ziel der Auswertungen war festzustellen, welche Frakturlokalisationen auf die Manifestation einer Osteoporose hinweisen. Hierzu wurde für jede Frakturlokalisation die Assoziation zur Knochendichte analysiert, wobei ein kausaler Zusammenhang angenommen wurde, wenn eine signifikante Assoziation zwischen Frakturinzidenz und Knochendichte an mindestens zwei von drei Meßorten nachgewiesen wurde (je niedriger die Knochendichte, desto höher die Frakturinzidenz). Dieses Kriterium war für folgende Frakturlokalisationen erfüllt: Humerus-, Schenkelhals-, Wirbelkörper-, Becken-, Handgelenks-, Fuß-, Rippen-, Zehen-, Bein-, Hand und Claviculafrakturen.

Die Autoren berichten, daß in dieser Kohorte 74% der aufgetretenen peripheren Frakturen zu den vermutlich osteoporoseassoziierten Frakturtypen gehörten.

Die Frakturinzidenzen an den unterschiedlichen Lokalisationen wurden auch auf ihre Assoziation zu höherem Lebensalter und niedriger Traumastärke überprüft. Alle drei Kriterien waren für Humerus-, Schenkelhals-, Wirbelkörper- und Beckenfrakturen erfüllt. Die Inzidenzen von Knöchel-, Ellbogen- und Gesichtsfrakturen wiesen eine Assoziation zu niedriger Traumastärke auf, allerdings nicht zu niedriger Knochendichte und auch nicht zu höherem Lebensalter. Die Inzidenz von Patellafrakturen war mit höherem Lebensalter und niedriger Traumastärke assoziiert.

Während Wirbelkörperverformungen mit einer relativ geringen, wenn auch meßbaren Krankheitslast einhergehen (Matthis et al., 1998), haben periphere Skelettfrakturen in (fast) allen Fällen unmittelbare und erhebliche gesundheitliche Auswirkungen. Nach noch unveröffentlichten Daten der EVOS führen sie in 97% der Fälle zu ärztlichen Konsultationen und Behandlungen; 68% der Patienten wurden allein ambulant, 10% allein stationär und 19% sowohl ambulant als auch stationär behandelt. Die Krankheitsartenstatistik der AOK 1995 berichtet eine mittlere Krankenhausverweildauer für Patienten mit Hüftfrakturen von rund 26 Tagen (AOK-Bundesverband, 1998).

Eine Publikation von Cooper et al., 1993, berichtet die Mortalität nach osteoporotischen Frakturen in mehreren Kohorten von Patienten nach Erstdiagnose der entsprechenden Frakturart. Die Kohorte der Wirbelfrakturpatienten bestand aus 79 Männern und 256 Frauen aller Altersgruppen (Cooper et al., 1992), die Hüftfrakturkohorte umfaßte die Daten von 456 Einwohnern aller Altersgruppen (Melton III et al., 1987), die für Unterarmfrakturen von 1137 Einwohnern über 35 Jahre (Owen et al., 1982b). Sie konnten für Patienten mit Hüftfrakturen eine relative 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung von 0,82 (95% CI 0,77-0,87) und für vertebrale Frakturen eine relative 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 0,81 (95% CI 0,70-0,92) bestimmen. Während nach Hüftfrakturen die höchste Sterblichkeit in den ersten sechs Monaten nach Fraktur zu verzeichnen war, zeigte die Mortalität nach vertebrealen Frakturen keinen Häufigkeitsgipfel. Diese Er-

gebnisse legen die Vermutung nahe, daß das Ereignis Hüftfraktur als "echter" Risikofaktor kausal an der erhöhten Mortalität beteiligt ist, während auf eine derartige Kausalität bei den Wirbelfrakturen nicht geschlossen werden kann. Diese tragen damit nur den Charakter eines Risikoindicators für erhöhte Sterblichkeit.

C.4.3 Relation von Knochendichte und Frakturrisiko

Die Größenordnung des Einflusses einer niedrigen Knochendichte als Risikofaktor für Frakturen muß anhand von Ergebnissen aus prospektiven Kohortenstudien und Querschnittsuntersuchungen ermittelt werden. Ergebnisse aus Querschnittsuntersuchungen und Fall-Kontrollstudien sind insofern als problematisch einzuschätzen, weil der zeitliche Zusammenhang zwischen Fraktur und herabgesetzter Knochendichte unklar bleibt. Dazu kommen mögliche systematische Verzerrungen durch die Auswahl von Fällen und Kontrollen.

Eine Meta-Analyse (Marshall et al., 1996) analysiert getrennt prospektive Studien und Fall-Kontrollstudien zur Untersuchung des Zusammenhanges von Frakturrisiko und Knochendichte. Die Publikation soll hier in einiger Ausführlichkeit dargestellt werden, da sie die derzeit aktuellsten und umfassendsten Ergebnisse zur Fragestellung liefert und relative Risiken für Frakturen in Abhängigkeit von der Knochendichte berechnet.

Der Meta-Analyse liegen die Ergebnisse einer systematischen Literatursuche zugrunde, die Publikationen bis Dezember 1994 berücksichtigt.

Die Bewertung der Evidenz laut Richtlinien des Bundesausschusses entspricht den Graden Ib, II und III für Diagnosestudien.

Auswertung von prospektiven Studien:

Nach Anwendung expliziter Ein- und Ausschlußkriterien konnten die Ergebnisse von 12 Studien ausgewertet werden, dies entsprach einem Follow-Up von insgesamt 80000 Personenjahren und einer Übersicht über mehr als 2000 Frakturereignisse. Die absoluten Frakturrisiken in den Kohorten variierten je nach Alter und Art der Studienpopulationen für die unterschiedlichen Frakturlokalisationen. Für Hüftfrakturen wurden Raten zwischen 0,3% und 4,3% pro Jahr, für Wirbelfrakturen zwischen 0,5% und 1,5% pro Jahr, für Frakturen des distalen Unterarmes zwischen 0,7% und 4,0%, für alle peripheren Frakturen zwischen 3,3% und 12% pro Jahr und für alle Frakturen zwischen 0,7% und 5,5% pro Jahr berichtet.

Für die Meta-Analyse wurden aus allen Ergebnissen die relativen Frakturrisiken (nach Meßort und Frakturtyp) für eine Differenz in der Knochendichte von einer Standardabweichung vom altersentsprechenden Mittelwert berechnet. Tabelle 17 zeigt die Hauptergebnisse.

Tabelle 17: Relative Frakturrisiken pro -1SD Differenz in der Knochendichte, bezogen auf den altersentsprechenden Mittelwert: Meta-Analyse der Ergebnisse prospektiver Studien (nach Marshall et al., 1996)

Meßort, Frakturtyp	Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)
Alle Meßorte, alle Frakturtypen	RR 1,5 (1,4 - 1,6)
Meßort Hüfte, Hüftfrakturen	RR 2,6 (2,0 - 3,5)
Meßort LWS, Wirbelkörperfrakturen	RR 2,3 (1,9 - 2,8)

C5.4.3.1.1

Die Autoren berichteten eine klare Beziehung zwischen herabgesetzter Knochendichte und erhöhter Frakturrate, wobei die Beziehung sich exponentiell verhält (liegt die gemessene Knochendichte um 1% unter dem Mittel, erhöht sich das Risiko, eine Fraktur zu erleiden, um 5%; liegt sie um 10% unter dem Mittel, erhöht sich das Frakturrisiko um fast 90%). Mit den heute gebräuchlichen Verfahren gemessen (vergl. Kap. C.3), entspricht ein Knochendichtemeßwert von einer Standardabweichung unter dem altersentsprechenden Mittelwert einem Knochenmasseverlust von ca. 12% (WHO, 1994).

Während Messungen an Hüfte und Wirbelsäule bessere Vorhersagewerte für Frakturen an genau diesem Meßort andeuten, konnte dies für Messungen und Frakturen am Unterarm nicht dargestellt werden.

Die Autoren ziehen aus den Ergebnissen der Meta-Analyse von prospektiven Studien folgende Schlußfolgerung:

1. Die Ergebnisse demonstrieren einen Zusammenhang von niedriger Knochendichte und erhöhter Frakturrate. Die Bestimmung eines "Schwellenwertes" ist jedoch nicht möglich (d.h. für individuelle Personen kann keine Aussage gemacht werden, ob sie eine Fraktur erleiden werden oder nicht). Insbesondere gilt dies für die Vorhersage von Frakturen im höheren Alter aus einer Messung im mittleren Alter (vergl. auch Kapitel C.3).

2. Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse berechnen die Autoren eine anzunehmende Reduktion der Frakturraten um 2,5% bzw. 20%, wenn es gelingt, bei Frauen mit einer Knochendichte < -1SD vom altersadjustierten Mittel durch therapeutische Interventionen die Knochendichte um 1% bzw. 10% anzuheben. Es wird jedoch betont, daß es sich hierbei um hypothetische Werte handelt, die durch prospektive Studien zu belegen sind.

Auswertung von Fall-Kontrollstudien

Nach Anwendung expliziter Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Ergebnisse von 8 Studien ausgewertet werden. Das Hüftfrakturrisiko (bei Knochendichtewerten kleiner -1SD unter dem Mittelwert) wurde als durchschnittlicher Odds Ratio für jeden Meßort und nach Geschlecht getrennt angegeben. Eine Berechnung von Konfidenzintervallen wurde nicht vorgenommen.

Tabelle 18: Odds Ratios pro -1SD Abweichung der Knochendichte vom altersentsprechenden Mittelwert: Ergebnisse von Fall-Kontrollstudien (nach Marshall et al., 1996)

Meßort	Odds Ratio, Männer	Odds Ratio, Frauen
Schenkelhals	1,94	2,68
Trochanter	2,70	2,79
Wardsches Dreieck	2,20	2,10
Lendenwirbelsäule	2,00	1,81

Aus den Werten werden die folgenden Schlußfolgerungen gezogen:

1. Auch aus den Ergebnissen der Fall-Kontrollstudien kann auf einen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte am Oberschenkelhals und erhöhtem Frakturrisiko geschlossen werden.
2. Die Ergebnisse für Männer liegen (bei vorsichtiger Interpretation aufgrund weniger verfügbarer Daten) in der gleichen Größenordnung wie die von Frauen.
3. Die Ergebnisse stimmen in der Größenordnung mit denen aus der Meta-Analyse von prospektiven Studien überein.
4. Bei der Interpretation sollte man sich besonders vergegenwärtigen, daß die Ergebnisse der Fall-Kontrollstudien das Risiko angeben, eine Fraktur erlitten zu haben, was nicht gleichbedeutend ist mit dem Risiko, in Zukunft eine Fraktur zu erleiden.

Zwei prospektive Studien mit perimenopausalen Frauen, die nach Erscheinen der Meta-Analyse publiziert wurden, bestätigen die Größenordnung des Zusammenhanges: Kroger et al., 1995, berichten ein relatives Risiko für alle Frakturen bei einer Knochendichte < -1SD des Normalwertes von 1,5 (95% CI 1,27-1,76); Torgerson et al., 1996, einen Odds Ratio von 1,6 (95% CI 1,21 -1,64).

Stellenwert der Knochendichte im Vergleich zu anderen Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen

Wie eingangs dargestellt, ist die Messung der Knochendichte eine indirekte Abschätzung des Mineralsalzgehaltes und damit der Fragilität des Knochens. Unter den skeletären Faktoren, die die Brüchigkeit von Knochen beeinflussen (Mineralsalzgehalt, Mikroarchitektur, gewebliche Qualität), ist sie zur Zeit das einzige Charakteristikum, welches mit nicht-invasiven Verfahren gemessen werden kann.

Unter den nicht-skeletären Risikofaktoren ist insbesondere die Sturzneigung zu erwähnen, die das Frakturrisiko entscheidend beeinflußt und vor allem in höherem Alter - im Gegensatz zum Risikofaktor "niedrige Knochendichte" - an Bedeutung gewinnt. Mit Stürzen assoziiert sind Zustände, die bei alten Menschen häufiger zu finden sind als bei jüngeren: reduzierter allgemeiner Gesundheitszustand, beeinträch-

tigte Mobilität und Gleichgewichtsstörungen, beeinträchtigt Sehen und Einnahme von Medikamenten, die die Vigilanz beeinflussen (Gibson, 1987).

In einer Arbeit von DeLaet et al., 1997, wurde eine Schätzung der relativen Einflüsse von Alter und Knochendichte auf das Hüftfrakturrisiko vorgenommen. Datenbasis für die Modellierung waren Knochendichtemesswerte aus einer bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudie an älteren, unabhängig lebenden Männern und Frauen sowie Hüftfrakturinzidenzdaten eines nationalen niederländischen Registers. Für die Altersgruppe der 80-jährigen mit durchschnittlicher Knochendichte wurde im Vergleich zu den 60-jährigen mit durchschnittlicher Knochendichte ein erhöhtes relatives Risiko für Hüftfrakturen 13,6 (Frauen) und 12,7 (Männer) geschätzt. Getrennte Schätzungen für Einfluß des Alters und der Knochendichte ergaben eine allein altersbedingte relative Risikozunahme von 7,1 (Frauen) und 8,2 (Männer). Die relative Risikoerhöhung durch Knochendichteabnahme wurde auf 1,9 (Frauen) bzw. 1,6 (Männer) geschätzt. Die Autoren diskutieren allerdings eine mögliche systematische Verzerrung der Ergebnisse in Richtung Unterschätzung des Einflusses der Knochendichte, bedingt durch die Wahl der Stichprobe.

Diese Ergebnisse werden in ihrer Tendenz, wenn auch nicht in der gleichen Größenordnung, durch die Ergebnisse mehrerer bevölkerungsbezogener prospektiver Studien (Hui et al., 1988; Cummings et al., 1990) gestützt. In einer von BCOHTA, 1997, referierten populationsbezogenen Studie der UNOSG (University of Newcastle Osteoporosis Study Group) werden die Ergebnisse der Schätzung bestätigt: In der Gruppe von Frauen > 80 Jahre fanden sich mehr Hüftfrakturen bei Knochendichtewerten > 1SD über dem bevölkerungsbezogenen Mittel als in der Altersgruppe 70-79 Jahre (ohne Rücksicht auf die Knochendichtewerte).

Einzelfaktoren oder definierte Risikofaktorprofile, die das Frakturrisiko mit größerer Sicherheit voraussagen als die Knochendichtemessung, konnten bisher nicht gefunden werden (Green et al., 1998).

C.4.4 Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten

Präventions- und Behandlungsinterventionen bei Osteoporose werden mit drei übergeordneten Intentionen eingesetzt:

Primärprävention ist auf die Vermeidung von Krankheit ausgerichtet; *Sekundärprävention* zielt auf die Früherkennung von Störungen in einem gut behandelbaren Stadium und *Tertiärprävention* (mit fließendem Übergang zur Therapie) beschreibt Strategien, die bei bekanntem Krankheitsstatus Rezidive bzw. Verschlechterungen verhindern sollen.

C.4.4.1 Nicht-medikamentöse Primärprävention

Maßnahmen zur primären Prävention einer Osteoporose bzw. osteoporotischer Frakturen zielen zum einen auf das Erreichen einer möglichst hohen "peak bone mass" (z.B. durch kalziumreiche Ernährung, körperliche Bewegung, Verzicht auf Rauchen) im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter. Zum anderen sind zu den primärpräventiven Maßnahmen solche zu rechnen, die den Abbau der Knochenmasse verhindern. Hierzu werden wiederum ausreichend körperliche Bewegung, eine kalziumreiche Ernährung und die Konstanthaltung des Körpergewichtes empfohlen.

Vor allem bei Personen im höheren Alter spielen neben der Knochendichte auch Faktoren, die die Sturzneigung beeinflussen, als Ursache für Frakturen eine erhebliche Rolle (Cummings et al., 1995b). Eine systematische Literaturübersicht konnte zeigen, daß Interventionen, die gezielt eine Modifikation von intrinsischen, aber auch umweltassoziierten Risikofaktoren für Stürze vornehmen, geeignet sind, die Häufigkeit von Stürzen im höheren Alter zu senken (Gillespie et al., 1998).

Für alle nicht-medikamentösen primärpräventiven Maßnahmen gilt, daß für sie keine besondere Indikationsstellung erforderlich ist. Die Aufforderung, durch primärpräventive Maßnahmen zur Erreichung einer möglichst hohen Knochendichte beizutragen bzw. durch geeignete Maßnahmen einen schnellen Abbau zu verhindern, richtet sich an jeden, insbesondere aber an Frauen, die physiologisch ein höheres Risiko für osteoporotische Frakturen haben. Vor der Initiierung von primärpräventiven Maßnahmen ist keine Messung der Knochendichte erforderlich.

C.4.4.2 Medikamentöse Interventionen

Medikamente zur Beeinflussung der Knochendichte entfalten ihre Wirksamkeit entweder über die Hemmung des Knochenabbaus oder über die Stimulation des Knochenaufbaus. Zur Therapie oder Prävention Osteoporose/-penie werden die in Tabelle 19 genannten Medikamente eingesetzt. In Deutschland sind die Bisphosphonate Etidronat und Alendronat, Kalzitonin vom Lachs und Fluoridpräparate zur Therapie der manifesten Osteoporose zugelassen. Zur Prophylaxe sind Lachskalzitonin (Nasenspray) und verschiedene Hormonersatzregime zugelassen. Die Bisphosphonate Clodronat, Pamidronat und Tiludronat sind lediglich für andere Indikationen (M. Paget, Knochenmetastasen etc.) zugelassen.

Tabelle 19: Substanzen zur Prävention und Therapie der Osteoporose (nach Golden, 1998)

Antiresorptive Wirkung	Aufbaustimulierende Wirkung
<i>zugelassen (von FDA für USA)</i>	
Hormonersatztherapie Alendronat Nasales Kalzitoinin Kalzium	Keine
<i>im Rahmen von klinischen Studien</i>	
SERMs (selektive Östrogenrezeptormodulatoren) Tiludronat Pamidronat Risedronat Zolendronat Ibandronat	Injizierbares Parathormon Natriumfluorid
<i>Experimentell</i>	
Protonen-Pumpen-Inhibitoren Strontium-Salze IL-1-Antagonisten Integrin-Antagonisten	Anabole Steroide Ipriflavon Wachstumshormone TGF- β Silikon-/Aluminiumkristalle

Pharmakotherapeutische Ansätze basieren auf der Annahme, daß die Knochen-dichte entscheidenden Einfluß auf die Frakturrate hat und daß eine Erhöhung der BMD bzw. die Verhinderung ihrer Erniedrigung die Rate an osteoporotischen Frak-turen senken kann. Wie oben angeführt, stellt eine niedrige Knochendichte einen Risi-kofaktor von vielen, die das Frakturrisiko beeinflussen, dar. Es kann also nicht un-bedingt davon ausgegangen werden, daß Interventionen, die die Knochenmasse erhalten bzw. erhöhen, auch eine Reduktion der Frakturraten bewirken. Auch die intrinsische und strukturelle Knochenqualität spielt hier eine wichtige Rolle. Als Wirksamkeitsnachweis für eine medikamentöse Therapie ist also eine Verhinderung von Frakturereignissen zu fordern.

Für die verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapeutika ist dies in unter-schiedlichem Ausmaß belegt (Tabelle 20).

Tabelle 20: RCT (Klasse I) Evidenz für die Wirksamkeit antiosteoporotischer Medikamente; ++ konsi-stente Effekte in mehreren Studien; + konsistente Effekte in wenigen Studien; 0 nicht un-tersucht; \pm variable Effekte berichtet; - negative Effekte berichtet (nach Kanis, 1997)

Medikament	RCT-Evidenz für vertebrale Frakturen	RCT-Evidenz für Hüftfrakturen	Evidenz aus Beobach-tungsstudien für Hüftfraktu-ren
Hormonersatztherapie	+	0	++
Etidronat	+	0	0
Alendronat	++	++	0
Kalzium	+	0	+
Kalzitoinin	+	0	+
Fluoride	\pm	-	-
Vitamin D	0	+	+

Im folgenden soll auf die therapeutischen Möglichkeiten mit Hormonersatztherapie, Kalzitonin, Vitamin D-Analoga und Bisphosphonate näher eingegangen werden.

Hormonersatztherapie (HRT)

Die Hormonersatztherapie beruht auf der Annahme, daß die in der Postmenopause erhöhte Abnahme der Knochendichte kausal mit dem Sistieren der ovariellen Hormonproduktion verbunden ist. Es handelt sich hiermit also um einen physiologischen Vorgang, der durch die Hormonersatztherapie verzögert wird. HRT kann mit primärpräventiver Intention (postmenopausale Frauen ohne Osteoporose), mit sekundärpräventiver Intention (postmenopausale Frauen mit bestehender Osteopenie/Osteoporose) und mit tertiärpräventiver/therapeutischer Intention eingesetzt werden.

Der Einfluß einer Hormonersatztherapie zur Erhaltung der Knochenmasse und zur Reduktion von Frakturrisiken wurde in einem systematischen Review der INAHTA-Projektgruppe (Sampietro-Colom, 1996) dargestellt. Diese Übersicht wiederum berücksichtigt Daten aus 4 HTA-Berichten (ANDEM, 1991; University of Leeds, 1992; OTA, 1994; Henry, 1995). In Ergänzung dazu führte die Projektgruppe eine eigene Literaturrecherche durch, die Publikationen bis Mai 1995 berücksichtigte. Die Ergebnisse der Studien fanden, nach einer Qualitätsprüfung und Gewichtung der Ergebnisse nach den Kriterien von Jovell et al, 1995, Eingang in die Schlußfolgerungen. Die Kriterien gleichen im wesentlichen denen des Bundesausschusses.

Die Hormonersatztherapie wird in der Regel kurz nach der Menopause begonnen, so daß zwischen Therapiebeginn und der Zeit mit dem gehäuften Auftreten osteoporotisch bedingter Frakturen eine Latenz von 15-25 Jahren liegt. Es ist daher nicht verwunderlich, daß nur wenige Studien mit dem Outcome "Frakturen" gefunden wurden, dafür um so mehr Untersuchungen, die sich mit den Auswirkungen von Hormonersatztherapie auf die Knochendichte befassen. Tabelle 21 gibt eine Übersicht über die Anzahl der verschiedenen Studientypen zur Thematik:

Tabelle 21: Studien zur Wirksamkeit der Hormonersatztherapie (nach Sampietro-Colom et al., 1996); CT = kontrollierte Studie ohne Randomisierung

Studientyp	Outcome: Knochendichte	Outcome: Frakturen
Meta-Analyse	1	
RCT	60	1
CT	5	
RCT + Fallserie	1	
Kohortenstudie	8	12
Fall-Kontrollstudien	2	13
Querschnittsuntersuchungen	1	
Fallserien	1	
GESAMT	79	26

Weitere randomisierte kontrollierte Studien mit dem Outcome "Frakturen" sind auch seit Redaktionsschluß für den Review nicht publiziert worden.

Der Review kommt zu folgenden Schlußfolgerungen:

HRT und Knochendichte:

Die kurzfristige (bis zu 4-jährige) Wirksamkeit von Hormonersatztherapie zum Erhalt, zur Reduktion der Verlustrate und zur Steigerung der Knochendichte an unterschiedlichen Meßorten ist sowohl als primärpräventive als auch sekundärpräventive Maßnahme bei postmenopausalen Frauen durch eine große Anzahl von randomisierten Studien belegt. Langzeiteffekte sind verständlicherweise nur durch Ergebnisse von Kohortenstudien und Fallkontrollstudien dokumentiert. Ebenfalls belegt ist ein Sistieren des Effektes nach Absetzen des Hormonpräparates; die Verlustrate gleicht sich der von unbehandelten postmenopausalen Frauen an, so daß nach 5-10 Jahren nach Absetzen keine signifikanten Unterschiede in der Knochendichte zwischen jemals und niemals behandelten Frauen nachweisbar sind. Bei Frauen, die nur während der frühen postmenopausalen Phase Hormone genommen haben, ist im Alter von 75 bis 80 nur ein geringfügiger Vorteil gegenüber Frauen, die keine Hormone genommen haben, nachweisbar.

Diese Schlußfolgerungen werden durch die Ergebnisse einer neueren Studie (Schneider et al., 1997) bestätigt.

HRT und Frakturrisiken:

Auswirkungen der Hormontherapie auf Frakturrisiken sind bisher nur in einem RCT mit relativ kleinen Fallzahlen untersucht (Lufkin et al., 1992). Hier wird bei Patientinnen mit bestehenden Wirbelfrakturen das Risiko für weitere Wirbelfrakturen um 61% reduziert (RR 0,39; 95% CI 0,16-0,95). Die Aussagekraft der Studie wird allerdings durch mehrere Faktoren limitiert: die Patientenzahlen waren relativ klein (n = 36 in der Verumgruppe, n = 39 in der Placebogruppe), die Nachbeobachtungsdauer betrug nur ein Jahr und die Auswertung wurde durch einen Vergleich der Frakturaten (Frakturen/100 Patientenjahre) in den beiden Gruppen und nicht durch einen Vergleich der Anteile von Patienten mit neuen Frakturen vorgenommen. Die Bestätigung der Ergebnisse durch Studien mit höheren Fallzahlen und längeren Beobachtungsdauern steht noch aus.

Für die Wirksamkeit der Hormonersatztherapie auf das Hüftfrakturrisiko gibt es bisher nur Ergebnisse aus Kohorten- und Fallkontrollstudien. Eine Meta-Analyse der Risiken, getrennt nach Studiendesigns, schätzte aus den Ergebnissen von Kohortenstudien ein relatives Risiko von 0,85 (95% CI 0,68-1,07) und aus den Ergebnissen von Fallkontrollstudien einen Odds Ratio von 0,57 (95% CI 0,48-0,67). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen eines systematischen Reviews von Lange et al., 1996, überein, der ebenfalls zu der Feststellung kam, daß, je stärker kontrolliert das Studiendesign, desto geringer der nachweisbare Effekt auf das Hüftfraktur-

risiko war. Für Frauen im Alter > 73 Jahre konnten statistisch signifikante Reduktionen des Hüftfrakturrisikos nur dann nachgewiesen werden, wenn die Hormoneinnahme noch andauerte. Gestützt werden diese Befunde durch die Ergebnisse einer neuen Fall-Kontrollstudie (Michaelsson et al., 1998). Die Studie berichtet, daß der Vorteil eines reduzierten Hüftfrakturrisikos unter Hormonersatztherapie 5 Jahre nach Absetzen des Medikamentes auch bei Frauen mit vorangegangener Langzeittherapie (> 9 Jahre) kaum noch nachweisbar ist.

Die Autoren folgern, daß für die Anwendung von Hormonersatztherapie zur Verhinderung von osteoporotisch bedingten Frakturen zwei alternative Vorgehensweisen gewählt werden können:

Primärpräventiver Ansatz: Beginn der Therapie in der frühen postmenopausalen Phase, Fortführung lebenslang, oder ein sekundärpräventiver Ansatz mit späterem Beginn, bei altersbedingtem erhöhtem Risiko für Frakturen. Die Indikation tertiärpräventiv/therapeutisch findet in der Übersicht keine Erwähnung. Gerade die Befunde der einzigen randomisierten kontrollierten Studie mit dem Outcome "Frakturen" (Lufkin et al., 1992) deuten allerdings eine Wirksamkeit der Hormonersatztherapie auch unter dieser Indikationsstellung an.

Wie der Nettogewinn einer Hormonersatztherapie aussieht, bleibt noch unklar. Im systematischen Review der University of Leeds, 1992, werden zwei mögliche Szenarien diskutiert: nach Absetzen der Therapie setzt ein Knochendichteverlust ein, der dem "normalen" postmenopausalen Verlust vergleichbar ist. Dies würde bedeuten, daß ein gewisser, durch Therapie erreichter Vorteil gegenüber nicht-therapierten Frauen erhalten bleibt. Niedrige Knochendichte und damit eine höhere Frakturgefährdung und Morbidität treten im Vergleich zu unbehandelten Frauen erst später im Leben auf. Das zweite Szenario postuliert einen steileren Abfall der Knochendichte nach Absetzen der Therapie. Hier wird im Vergleich zu unbehandelten Frauen schnell das gleiche Knochendichteniveau erreicht und damit auch eine vergleichbare Fragilität und Morbidität. Eine systematische Literaturübersicht, unter Einbezug neuerer Publikationen, wäre möglicherweise in der Lage, diese Frage zu klären.

Unter den knochenwirksamen Therapien nimmt die Hormonersatztherapie insofern eine Sonderstellung ein, als die Knochenwirksamkeit nur ein Effekt von vielen ist. Die Ergebnisse observationeller Studien legen nahe, daß für Frauen, die eine Hormonersatztherapie durchführen, im Vergleich zu Frauen ohne eine solche Therapie mit einer niedrigeren Gesamtmortalität zu rechnen ist, die hauptsächlich auf einen protektiven Effekt vor kardiovaskulären Erkrankungen zurückgeführt wird (Grodstein et al., 1997). Die Diskussion um die vielfältigen Wirkungen der HRT ist allerdings noch nicht abgeschlossen - so konnte eine kürzlich publizierte randomisierte kontrollierte Studie (Hulley et al., 1998) die kardioprotektive Wirkung, zumindest bei Frauen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit, nicht mehr nachweisen.

Die breite Anwendung der Hormonersatztherapie wird durch mehrere Faktoren limitiert:

- a) Es gibt eine Reihe von absoluten und relativen Kontraindikationen gegen die Anwendung von Hormonen; hierzu gehören vor allem hormonabhängige Tumorerkrankungen, Thrombosen des tiefen Venensystems und embolische Ereignisse, schwere Lebererkrankungen und eine Anamnese, die auf ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko deutet (Liste mit Kontraindikationen z.B. bei Kanis et al., 1997).
- b) Nebenwirkungen der Hormonersatztherapie, vor allem von seiten des Urogenitaltraktes, können für die Frauen sehr unangenehm sein.
- c) Die Hormonersatztherapie geht mit einem meßbaren, wenn auch geringfügig erhöhten Mammakarzinomrisiko einher (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997).
- d) Viele Frauen sehen eine Hormonersatztherapie als Eingriff in den natürlichen Lebensrhythmus oder lehnen eine nicht unbedingt notwendige Medikamenteneinnahme ab.
- e) Die Hormonersatztherapie ist auf die Anwendung bei Frauen beschränkt.

In jedem Fall hat die Entscheidung für oder gegen eine Hormonersatztherapie immer alle erwünschten und unerwünschten Wirkungen einzubeziehen. Auch Patientenpräferenzen und Compliance sind zu berücksichtigen.

Insbesondere für den Bereich der Primärprävention ist für die Indikationsstellung keine Knochendichtemessung erforderlich.

Weiterer Aufschluß zur Wertigkeit der Hormonersatztherapie wird von der kontrollierten Studie der Women's Health Initiative erwartet, mit deren Ergebnissen im Jahr 2007 gerechnet werden kann (WHI, 1998).

Für eine Hormonersatztherapie entstehen pro Person und Jahr etwa DM 200 an Medikamentenkosten (Rote Liste, 1998).

Kalzitonintherapie:

Der Wirkmechanismus von Kalzitonin besteht in der Hemmung der parathormoninduzierten Osteoklastenaktivität. Daher bietet sich sein Einsatz vor allem bei Zuständen mit erhöhtem Knochenumsatz an, wie z.B. in der Zeit unmittelbar nach der Menopause. Für Deutschland zugelassen sind Kalzitoninpräparate vom Lachs, die per injectionem oder als Nasenspray verabreicht werden können. Nach längerer Anwendungszeit können Antikörper gegen Lachskalzitonin auftreten, die aber seine therapeutische Wirksamkeit nicht beeinträchtigen sollen.

Die Anwendung von Kalzitonin zur Prophylaxe und Behandlung der Osteoporose wird ebenfalls in der systematischen Übersicht der INAHTA-Arbeitsgruppe beurteilt. Den Schlußfolgerungen liegen Ergebnisse aus folgenden Publikationen zugrunde (Tabelle 22):

Tabelle 22: Studien zur Wirksamkeit der Kalzitonintherapie (nach Sampietro-Colom et al., 1996)

Studientyp	Outcome: Knochendichte	Outcome: Frakturen
Meta-Analyse		
RCT	24	2
RCT + Observation	1	1
RCT +Fallserie	3	
Kohortenstudie		
Fall-Kontrollstudien		2
Querschnittsuntersuchungen		
Fallserien		
GESAMT	28	5

Wirkung von Kalzitonin auf die Knochendichte:

Die Ergebnisse der Studien zum Einsatz von Kalzitonin mit primärpräventiver Intention sind widersprüchlich: für einen positiven Effekt: 1 RCT; gegen einen positiven Effekt: 4 RCTs. Derzeit kann keine endgültige Bewertung vorgenommen werden, die Ergebnisse müssen in einer Meta-Analyse zusammengefaßt werden. (Die Fertigstellung eines Cochrane Review wird für Dezember 1999 erwartet.)

Die Wirksamkeit von Kalzitonin zur Sekundärprophylaxe ist ausreichend belegt. Der positive Effekt auf die Knochendichte ist insbesondere im Bereich der Wirbelsäule nachzuweisen.

Wirkung von Kalzitonin auf die Frakturrisiken:

Für die Reduktion des Wirbelfrakturrisikos sind die Ergebnisse der beiden RCTs ebenfalls widersprüchlich (Overgaard et al., 1992, und Overgaard et al., 1989). Aus zwei Fall-Kontrollstudien kommen Hinweise auf ein reduziertes Hüftfrakturrisiko unter Kalzitonin. Allerdings ist das Studiendesign nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang aufzuzeigen.

Bei einer Behandlung mit Kalzitoninnasenspray entstehen pro Person und Jahr Medikamentenkosten von ca. DM 5600 (Rote Liste, 1998).

Vitamin D und Vitamin D-Analoga:

Vitamin D gehört zu den physiologischen Regulatoren der Kalzium-Homöostase. Die Hauptwirkungsorte sind Darm, Niere und Knochen. In Darm und Niere wird die (Rück)resorption von Kalzium gefördert und damit der Kalziumspiegel im Blut erhöht.

Die Wirksamkeit von Vitamin D und seinen Analoga auf die Verhinderung von neuen Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen bei Patienten > 65 Jahre mit bestehender Osteoporose wird in einem systematischen Cochrane-Review dokumentiert (Gillespie, 1996/98).

Die Aussagen des Reviews beruhen auf den Ergebnissen von 14 randomisierten kontrollierten Studien (Aloia, 1988; Arthur, 1990; Caniggia, 1984; Chapuy, 1992; Chapuy, 1994; Falch, 1987; Gallagher, 1990; Geusens, 1986; Inkovaara, 1983; Lips, 1996; Menczel, 1994; Orimo, 1994; Ott, 1989; Tilyard, 1992;). Die Hauptergebnisse lassen sich, aufgeteilt nach Outcomes, wie folgt darstellen (Tabelle 23):

Tabelle 23: Studien zur Wirksamkeit der Therapie mit Vitamin D (nach Gillespie et al., 1996/98)

Outcome	Therapieregime	Effektgröße (OR)
Auftreten von neuen vertebraalen Deformitäten	Kalzitriol vs Plazebo	0,32 (95% CI 0,12-0,86)
	Kalzitriol vs Kalzium	0,28 (99% CI 0,13-0,58)
	1-alpha-hydroxyvitamin D + Kalzium vs. Kalzium	0,44 (95% CI 0,15-1,27)
Hüftfrakturen	Vit. D + Kalzium vs. Plazebo	0,68 (99% CI 0,50-0,93)
	Vit. D vs. Plazebo	1,21 (99% CI 0,73-2,02)
Alle Frakturen	Vit. D + Kalzium vs. Plazebo	0,74 (99% CI 0,57-0,95)
	Vit. D vs. Plazebo	1,12 (99% CI 0,79-1,56)
	Kalzitriol vs. Kalzium	0,45 (99% CI 0,18-1,09)
Nebenwirkungen		
Hyperkalziämien	Vitamin D-Analoga vs. Kalzium/Plazebo	2,24 (95% CI 1,07-4,69)
gastrointestinale Symptome	Vitamin D-Analoga vs. Kalzium/Plazebo	1,33 (95% CI 0,88-2,00)
Tod	Vitamin D vs. Kalzium/Plazebo	0,91 (95% CI 0,79-1,04)

Für das Outcome "neue (radiologisch nachweisbare) vertebrale Deformitäten" scheint die Wirksamkeit von Kalzitriol der von Kalzium, Plazebo bzw. Alfakalzidol überlegen zu sein. Eine Studie gibt Hinweise auf die Wirksamkeit von Vitamin D + Kalzium im Hinblick auf die Reduktion des Hüftfrakturrisikos. Aus den Daten dieser Studie läßt sich für die Vorgaben: Patienten mit Osteoporose, Gabe von 800 mg Vitamin D + 1,2 g Kalzium/Tag für drei Jahre eine NNT von 40 für die Verhinderung einer Hüftfraktur berechnen.

Der Review kommt zu folgenden Schlußfolgerungen: Aufgrund der unterschiedlichen angewandten Therapieschemata und Vergleiche werden einzelne Aussagen immer nur von wenigen Studienergebnissen gestützt. Daher läßt sich anhand der bisherigen Datenlage kein erfolgsversprechendes Frakturpräventionsprogramm unter Verwendung von Vitamin D und seiner Analoga für Personen mit Osteoporose entwerfen.

Bei einer Kalziumgabe von 1000 mg/die entstehen ca. DM 500 Medikamentenkosten pro Person/Jahr; eine Vitamin D-Behandlung läßt pro Person und Jahr zwischen DM 20 und DM 770 (je nach Präparat) an Medikamentenkosten entstehen.

Bisphosphonate

Bisphosphonate sind die bisher jüngsten Medikamente, die zur Osteoporosetherapie (und in den USA auch zur Prävention) zugelassen wurden. Ihre chemische Grundstruktur, aus dem Pyrophosphat abgeleitet, ist nicht durch Phosphatasen abbaubar. Das Molekül ist durch Anfügen verschiedener Seitenketten beliebig modifizierbar, so daß eine Vielzahl unterschiedlicher Bisphosphonate mit unterschiedlichem Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum konstruierbar ist. In der Hauptsache wird ihre Wirkung auf den Knochenstoffwechsel durch Hemmung der Osteoklastenfunktion und damit eine Begrenzung des Knochenumsatzes erreicht. In Deutschland sind die Bisphosphonate Etidronat und Alendronat für die Therapie der Osteoporose zugelassen.

Alendronat wird oral verabreicht, wobei sich in Dosisfindungsstudien eine tägliche Dosis von 10 mg als am wirksamsten herausgestellt hat (Chesnut et al., 1995). Die Behandlung mit Etidronat erfolgt in ca. dreimonatigen Therapiezyklen, in denen über zwei Wochen 400 mg Etidronat/die verabreicht werden, gefolgt von 10-15 Wochen ohne Etidronat. Eine kontinuierliche Etidronatbehandlung hatte zuvor bei Patienten mit Morbus Paget zu Mineralisationsdefekten mit erhöhten Frakturraten geführt (Wimalawansa, 1995). Etidronat wird in einigen Studien auch im Rahmen von ADFR-Therapieschemata (ADFR = Activation, Depression, Treatment-Free, Repeat) eingesetzt. Diese Therapie geht davon aus, daß sich der Knochenumbau in sogenannten BMUs = Basic Multicellular Units abspielt. In diesen Einheiten wird nach einer Aktivierung zunächst Knochenmasse durch Osteoklasten resorbiert und anschließend von Osteoblasten wieder neu aufgebaut. Diese Vorgänge verlaufen nicht synchronisiert, sondern die BMUs des Skelettes befinden sich in den unterschiedlichen Aktivierungs-, Resorptions-, Aufbau- oder Ruhestadien. Das ADFR-Regime versucht, diese Vorgänge zu beeinflussen: Ein Medikament (in der Regel Phosphat), welches in der Lage ist, BMUs zu aktivieren, sorgt für eine Synchronisation der Aktivierung. Danach wird ein anderes Medikament verabreicht, welches die Osteoklastenfunktion hemmt (Depression). In der folgenden medikamentenfreien (Free) Phase (evtl. unter Kalziumsubstitution) kann jetzt der Knochenaufbau erfolgen. Nach Beendigung des Zyklus wird das Schema von vorne begonnen (Repeat). Etidronat wurde im Rahmen von ADFR-Schemata als Osteoklastenhemmer verabreicht (Miller, 1991; Hasling, 1994).

Die therapeutische Wirksamkeit von Etidronat und Alendronat ist anhand von randomisierten kontrollierten Studien zu belegen. Eine systematische Übersicht existiert bisher nicht, so daß hier auf die Analyse von Primärstudien zurückgegriffen werden mußte.

Die in Kapitel C.2 beschriebene Literaturrecherche konnte nach Anwendung der Einschlusskriterien 40 Publikationen zu klinischen Studien (Evidenz Klasse I und II), einschließlich zweier Meta-Analysen zur Anwendung der Bisphosphonate Etidronat und Alendronat im Zusammenhang mit Osteoporose identifizieren. Auf das Indikati-

onsgebiet Primärprävention entfielen 9, auf die Sekundärprävention 15 und auf die Tertiärprävention/-therapie 12 Publikationen. 4 Publikationen berichten Ergebnisse zur Sekundär- und Tertiärprävention.

Im Rahmen dieses Kapitels sollen nur Studienergebnisse zur Primärprävention der Osteoporose berichtet werden, auf die Arbeiten mit sekundär- und tertiärpräventiver/therapeutischer Intention wird im Kapitel C.5 "Indikationsstellung zur Osteodensitometrie" ausführlicher eingegangen werden.

Klinische Studien mit Etidronat/Alendronat zur Prävention der Osteoporose werden vor allem mit der Zielsetzung durchgeführt, eine Alternative zur Hormonersatztherapie anzubieten. Alle Studien dieser Art schließen Frauen in der frühen postmenopausalen Phase ein (bis maximal 10 Jahre postmenopausal). Die Ausgangsknochenichte war in allen Studienkollektiven normal verteilt. Als Outcomes werden Veränderungen der Knochenichte herangezogen. Auswirkungen auf die Frakturhäufigkeiten waren wegen der erforderlichen Studiengröße (bei niedriger Frakturzinzidenz in dieser Altersgruppe) und der langen erforderlichen Nachbeobachtungszeiträume (über 20 Jahre bis zum Häufigkeitsgipfel für osteoporoseassoziierte Frakturen) bisher nicht zu ermitteln.

Für Etidronat können die Ergebnisse fünf randomisierter kontrollierter Studien referiert werden (s. Tabelle 24).

Die Studie von Meunier et al., 1997, berichtet keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen bei etidronatbehandelten Frauen. In der Placebogruppe wurde eine Abnahme der Knochenichte an allen Meßorten registriert, die, mit Ausnahme vom Trochanter, an allen Meßorten statistisch signifikant war. Unter Etidronattherapie zeigte sich eher ein Trend zum Anstieg der Knochenichte an allen Meßorten, der statistisch allerdings nicht signifikant war. Die unter Etidronat erreichte Differenz der Knochenichte zur Placebogruppe war 6 und 12 Monate nach Absetzen der Therapie leicht rückläufig. In der Arbeit von Herd et al., 1997, werden gleiche Raten von unerwünschten Effekten in Placebo- und Etidronatgruppe berichtet. Am häufigsten wurden in beiden Gruppen Atemwegsinfekte und Rückenschmerzen erwähnt. In der Etidronatgruppe brachen 5 von 74 Frauen die Studie wegen unerwünschter Wirkungen ab. Evans et al., 1993, berichten keine ernsthaften unerwünschten Wirkungen und keine Studienabbrecher wegen Nebenwirkungen in den Etidronatgruppen. Pouilles et al., 1997, beschreiben bei 84% der 109 Studienteilnehmerinnen unerwünschte Ereignisse, die gleich verteilt waren auf beide Gruppen. Keines der Ereignisse wurde mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht. In dieser Studie traten im Studienzeitraum von 2 Jahren in der Placebogruppe bei 9,2% und in der Etidronatgruppe bei 7,4% der Frauen Frakturen auf. Mit einer Ausnahme (Rippenfraktur bei Gartenarbeit) wurden alle Frakturen als traumatisch klassifiziert.

Die Wirksamkeit von Etidronat allein bzw. in Kombination mit HRT zur Prävention von postmenopausalem Knochenverlust ist in einer Studie von Wimalawansa, 1995,

untersucht. Trotz methodischer Probleme (niedrige Fallzahlen, keine Hinweise auf Verblindung, viele drop-outs 15/58, davon 6 therapiebedingt) erlaubt die Studie Hinweise auf positive Effekte von HRT, Etidronat und der Kombination von beiden auf die Knochendichte an LWS und Hüfte. Als einzige der vorliegenden Studien berichtet Wimalawansa, 1995, nach 4 Jahren histologische Untersuchungen von Knochenbiopsien. In der Gruppe mit alleiniger Etidronattherapie fanden sich bei einem Drittel (3/9) der Patientinnen histologische Mineralisationsdefekte, die als fokale bzw. generalisierte Osteomalazie interpretiert wurden. In der Gruppe mit kombinierter Therapie waren derartige Veränderungen nicht nachweisbar (0/11). Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, daß eine Monotherapie mit Etidronat für die Anwendung in der Osteoporoseprophylaxe nicht geeignet ist. Die Kombination von HRT und Etidronat hingegen schein vielversprechend und sollte in einer größeren randomisierten kontrollierten Studie überprüft werden.

Randomisierte kontrollierte Studien (Evidenz Klasse I):

Tabelle 24: RCT-Evidenz zur Wirksamkeit von Etidronat zur Primärprophylaxe der Osteoporose
k.A. = keine Angabe; n.s. = nicht signifikant

Studie	Studienpopulation Frauen	Medikation (Gruppen)	Veränderungen der Knochendichte		
			LWS	SH	Andere
Meunier et al., 1997	Alter 45-57 Jahre; im Mittel 2,3 Jahre postmenopausal; n = 54	Etidronat, 24 Monate Unterschied zu Placebo	+ 2,93%	+ 2,02%	Trochanter + 1,44% n.s.
Herd et al., 1997	Alter 55 Jahre (Mittel); 1-10 Jahre postmenopausal; n = 152	24 Mon. Etidronat Placebo	Veränderungen zum Ausgangswert + 2,14% - 1,72%	Differenz zu Placebo 1,89%	Differenz zu Placebo 2,30%
Pouilles et al., 1997	Alter 53,5 Jahre (Mittel); 0,5 - 5 Jahre postmenopausal, n = 109	24 Monate Etidronat	Differenz zu Placebo + 2,53 %	Differenz zu Placebo + 0,97% n.s.	Differenz zu Placebo + 1,64% n.s.
Evans et al., 1993	Alter: 55 Jahre (Mittel) 0,5 - 7 Jahre postmenopausal; n = 46	24 Monate Etidronat Etidronat + Phosphat Kalzium (600 mg/die)	+ 1,9% + 3,9% - 5,3%	k.A.	k.A.
Wimalawansa, 1995	Alter: 52,6 Jahre (Mittel); 3,2 Jahre postmenopausal (Mittel); n = 58	48 Monate HRT +1g Ca/die Etidronat + 1g Ca/die Etidronat + HRT + Ca Ca 1g/die keine Therapie	+ 6,78% + 6,79% + 10,9% - 3,81% - 8,58%	+ 4,01% + 1,20% + 7,25% - 4,96% - 7,83%	

Etidronat - Prospektive Studien ohne Kontrollen (Evidenz Klasse II)

Eine prospektive nicht-randomisierte Studie (Chaouat et al., 1993 - liegt nur als Abstract vor) an 58 postmenopausalen (< 10 Jahre) Patientinnen verglich die Effekte von HRT und Etidronat über ein Jahr. Zu Beginn der Studie waren die Gruppen in bezug auf Alter, Abstand zur Menopause, Gewicht, Größe und Knochendichte an der LWS gut vergleichbar. Nach einjähriger Therapiedauer zeigte die Knochendichte an der LWS in keiner der Gruppen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert. Unerwünschte Ereignisse werden nicht berichtet.

Alendronat - Randomisierte kontrollierte Studien (Evidenz Klasse I)

Drei randomisierte kontrollierte Studien untersuchten die Wirksamkeit von Alendronat zur Primärprävention der Osteoporose:

Die erste Studie wurde unseres Wissens von Harris et al., 1993, publiziert. Hier wurden 65 Frauen (Alter: 40-60 Jahre, 0,5-3 Jahre postmenopausal) über 6 Wochen mit 5, 10, 40 mg Alendronat/die bzw. Plazebo behandelt. Die Knochendichte an der LWS wurde zu Studienbeginn und nach 36 Wochen nach Therapiebeginn gemessen (DXA). Die Veränderungen der lumbalen Knochendichte gegenüber den Ausgangswerten betrugen für Plazebo -2,3%, für 5 mg Alendronat -1,2%, +0,7% für 20 mg und +1,2 für 40 mg Alendronat. Unerwünschte Wirkungen waren über alle Gruppen gleichmäßig verteilt, keine der Teilnehmerinnen brach die Studie aus behandlungsassoziierten Gründen ab. Die Autoren werten ihre Ergebnisse als Hinweis, daß Alendronat eine sichere und wirksame Alternative zur HRT im Rahmen der Osteoporoseprävention darstellen könnte. Die Ergebnisse seien an größeren, längerfristigen Studien zu überprüfen.

Im Frühjahr 1998 wurden die Ergebnisse zweier großer randomisierter Studien berichtet. Die "Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group" (Hosking, 1998) untersuchte eine Gruppe von 1609 Frauen (Alter: 45-59 Jahre, > 6 Monate postmenopausal). In einem Arm der Studie (Frauen ohne Kontraindikationen gegen HRT) wurde in 4 Interventionsgruppen randomisiert: Plazebo, 2,5 mg, 5 mg Alendronat (doppelblind) und HRT (unverblindet). Im zweiten Studienarm entfiel die HRT-Gruppe. Die Interimsergebnisse nach zwei Jahren der auf 6 Jahre angelegten Studie zeigen dosisabhängige Zunahmen der Knochendichtewerte, die denen der therapeutischen Studien (vergl. Kap. C.5) vergleichbar sind (für 5 mg Alendronat: LWS: $+3,5 \pm 0,2\%$; Hüfte $1,9 \pm 0,1\%$; Ganzkörper $0,7 \pm 0,1\%$), die Werte in der HRT-Gruppe lagen jedoch jeweils 1-2% höher. Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen waren in allen Gruppen gleichmäßig verteilt. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, daß mit Alendronat in einer Dosierung von 5 mg /die dem postmenopausalen Knochenverlust annähernd gleich gut vorgebeugt werden kann wie durch eine Hormonersatztherapie. Insbesondere für Frauen mit Kontraindikationen gegen HRT bietet sich hier eine Alternative.

Die "Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group" (McClung, 1998) berichtet die Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Multicenterstudie (447 Frauen; Alter 40-59 Jahre, 0,5-3 Jahre postmenopausal, 3 Jahre Laufzeit). Die Interventionsgruppen waren hier: 1, 5 oder 10 mg/die Alendronat für 3 Jahre, 20 mg Alendronat/die für 2 Jahre, gefolgt von einem Jahr Plazebo bzw. 3 Jahre Plazebo. Auch hier wurde eine dosisabhängige Zunahme der Knochendichte gemessen, die in der Größenordnung der bei Hosking et al. berichteten entsprach.

Die Ergebnisse sowohl der Studien zu Etidronat als auch Alendronat weisen auf das Potential der Medikamente hin, den postmenopausalen Knochenabbau zu verlangsamen. Für beide Medikamente liegen allerdings erst Studienergebnisse über maximal 4 Jahre vor (Wimalawansa, 1995). Die bisherigen Ergebnisse deuten an, daß Bisphosphonate bei bestehenden Kontraindikationen gegen eine Hormonersatztherapie eine alternative Präventionsstrategie sein könnten. Obwohl in den vorliegenden Arbeiten keine klinisch relevanten Raten an unerwünschten Wirkungen berichtet werden, ist dieser Punkt sicherlich nicht abschließend geklärt. Im Zusammenhang mit Alendronat werden, insbesondere beim Einsatz in der klinischen Praxis, Fälle von schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet (Ettinger et al., 1998, vergl. auch Kapitel C.5). Für Etidronat sind die von Wimalawansa, 1995, berichteten negativen Wirkungen auf die Knochensubstanz abzuklären. An Medikamente, die zur Primärprävention (bei gesunden Personen) zum Einsatz kommen sollen, sind ganz besonders hohe Anforderungen an die Sicherheit zu stellen. Für die Bisphosphonate ist dieser Gesichtspunkt unserer Ansicht nach noch nicht abschließend geklärt.

Für eine einjährige Alendronattherapie entstehen DM 1160, für eine einjährige Etidronattherapie DM 722 an Medikamentenkosten pro Person.

C.5 Indikationsstellung zur Osteodensitometrie

Die formalen Voraussetzungen zur Durchführung von Osteodensitometrien sind in den Verträgen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung - Vereinbarungen zur Strahlendiagnostik und -therapie vom 10. Februar 1993 (Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Durchführung von Untersuchungen in der diagnostischen Radiologie und Nuklearmedizin und von Strahlentherapie) - festgelegt. Abschnitt B, § 8 formuliert die fachlichen Anforderungen, Anlage I, Klasse XI die gerätetechnischen Voraussetzungen.

Indikationslisten für die Anwendung der Osteodensitometrie werden in Deutschland z.B. von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Osteoporose (DAGO, 1997) formuliert. Die DAGO empfiehlt die Durchführung einer Osteodensitometrie bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Osteoporose. Hierzu werden gerechnet: Frakturen ohne adäquates Trauma, Körpergrößenabnahme um mehr als 4 cm, Glukokortikoidtherapie über 6 Monate mit mehr als 7,5 mg Prednisonäquivalent täglich, Organtransplantati-

on, kurze Östrogenexpositionszeit (< 30 Jahre zwischen Menarche und Menopause), lange amenorrhoeische Phase (über 1 Jahr) außerhalb Gravidität, gesichertes familiäres Osteoporoserisiko (Hüftgelenks- oder Wirbelkörperfraktur bei Verwandten 1. Grades). Ein Screening von asymptomatischen postmenopausalen Frauen ist nicht vorgesehen. In einem Konsensuspapier vom 31.5.1996 einer durch den gemeinsamen Ausschuß "Qualitätssicherung" (KBV/Spitzenverbände der Krankenkassen) einberufenen Sachverständigengruppe werden ähnliche Indikationen vertreten, wobei hier noch seltene Ursachen für sekundäre Osteoporosen Erwähnung finden (Osteogenesis imperfecta). Den wohl breitesten Indikationskatalog formuliert die "Leitlinie zur Diagnostik der Osteoporose" der deutschen Gesellschaft für Osteologie, 1996. Hier wird die Osteodensitometrie (im Gegensatz zu Szintigraphien, CT und MRT-Untersuchungen, Ultraschallmessungen und Bestimmung der Hautfaltdicke, die als überflüssig beurteilt werden) unter die notwendigen Untersuchungen eingeordnet, mit 7 Indikationen: 1. Frauen mit positiven Risikofaktoren, 2. Patienten mit röntgenologisch auffälligen Befunden, 3. bei Glukokortikoidtherapie, 4. komplexe Osteopathien, 5. Therapieüberwachung, 6. Organtransplantationen, 7. Erfassung von Patienten mit schnellem Knochenverlust. Es wird empfohlen, die Messungen möglichst an zwei Meßorten vorzunehmen (zentral und peripher), um die Aussagefähigkeit zu verbessern.

Die Anzahl der in den Jahren 1994 bis 1996 durchgeführten Osteodensitometrien und die dadurch für die gesetzlichen Krankenkassen entstandenen Kosten sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

Zu diesen Zahlen ist einschränkend anzumerken, daß eventuell nicht alle osteodensitometrischen Untersuchungen erfaßt sind, da qCTs auch unter den Positionen der Computertomographie abrechenbar sind, die in der untenstehenden Tabelle nicht enthalten sind.

Tabelle 25: Abrechnungszahlen für die Osteodensitometrie 1994-96 - persönliche Mitteilung KBV

Jahr	Frequenz	Punktzahl	durchschnittlicher Gesamtpunktwert der GKV West (DPf)	Kosten GKV West (Mio. DM)
1994	803.300	600	9,1	44
1995	783.700	450 (ab 1.1.95)	8,5	30
1996	766.300	450	7,2	25

Im Rahmen dieses Gutachtens sind die verschiedenen möglichen Indikationen für die Osteodensitometrie zu überprüfen und anhand der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur zu diskutieren.

Nacheinander zu behandeln sind:

1. Die diagnostische Indikation bei eingetretenen/inzidenten Frakturen der Wirbelsäule und des peripheren Skelettes mit dem Ziel einer differentialdiagnostischen

Abklärung und gegebenenfalls Indikationsstellung zur Osteoporosetherapie bzw. Tertiärprävention weiterer Frakturen.

2. Die sekundärpräventive Indikation (Früherkennungsindikation).

3. Weitere Indikationen (Glukokortikoidtherapie).

C.5.1 Differentialdiagnose, Therapie und Tertiärprävention

C.5.1.1 Einführung

Der folgende Abschnitt diskutiert die Indikationsstellung zur Osteodensitometrie mit dem Ziel der Tertiärprävention/Therapie von bzw. bei osteoporoseassoziierten Frakturen. Hier gilt es, eine Lücke zu schließen, da diese Indikationsstellung in den bisherigen Diskussionen wohl angesprochen, aber nicht mit der nötigen Sorgfalt analysiert wurde. Insbesondere angesichts der neuen therapeutischen Möglichkeiten mit den Bisphosphonaten, deren Potential zum Zeitpunkt der Abfassung der bisher existierenden HTA-Berichte noch nicht systematisch beurteilbar war, verdient diese Indikation erhöhte Aufmerksamkeit.

Die Darstellung bezieht sich nur auf postmenopausale Frauen mit primärer Osteoporose, da Männer in den klinischen Studien zumeist nicht enthalten waren. Sekundäre Osteoporoseformen werden im Rahmen dieses Gutachtens nicht berücksichtigt, da die Vielzahl der im Zusammenhang mit verschiedenen Grundkrankheiten und deren Therapien zu beachtenden Aspekte nicht mit der notwendigen Sorgfalt aufgearbeitet werden kann. Aspekte der Übertragbarkeit von Argumenten werden in der Diskussion erwähnt. Der Bericht nimmt Stellung zu Fragen des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit; zur Wirtschaftlichkeit können, vor allem angesichts des Fehlens aktueller nationaler Daten, zur Zeit keine Aussagen gemacht werden.

Die tertiärpräventive/therapeutische Indikation ist zu prüfen für Frauen im postmenopausalen Alter mit inzidenten oder prävalenten Frakturen, deren osteoporotische Genese differentialdiagnostisch zu sichern bzw. auszuschließen ist.

Ziel der Osteodensitometrie ist hier die Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die aufgrund der Befunde Osteoporose/Osteopenie eventuell ein besonders hohes Rezidivrisiko aufweist. Diesen Patientinnen könnte möglicherweise eine Therapie angeboten werden, die das Potential hat, dieses Risiko zu senken.

Dabei setzen wir voraus, daß die Osteodensitometrie nicht durch andere diagnostische Verfahren ersetzt werden kann: Alle Versuche, eine Osteoporose aus Anamnese, klinischer Untersuchung und einfachen Laborwerten zu erkennen, haben sich als höchst unreliabel und insensitiv und auch als wenig spezifisch erwiesen (Consensus Development Conference, 1987; van Hemert et al., 1990; Cummings et al., 1995b; Green et al., 1998). Vergleichbares gilt für die radiologische Analyse von

Röntgenaufnahmen etwa der Wirbelsäule. Raspe et al.; 1998, haben zeigen können, daß selbst unter nationalen Osteoporose-Experten keine Übereinstimmung über das radiologische Gesamturteil „vertebrale Osteoporose“ und seine Einzelemente besteht. Die entsprechenden kappa-Werte lagen in aller Regel unter 0.50, selten überschritten sie 0.60.

Genauere Ausführungen zu Risikofaktoren finden sich in Kapitel C.5.2.

Diagnostische Studien der Phase IV (Evidenz Klasse I, Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Punkt 8.2), die Effekte der Osteodensitometrie auf die Rezidivhäufigkeit osteoporoseassoziiierter Frakturen evaluiert hätten, sind nach unseren Recherchen bisher nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht worden. Es muß daher auf eine schrittweise Argumentation unter Berücksichtigung unterschiedlicher „causal pathways“ (Woolfe et al., 1996) übergegangen werden.

C.5.1.2 Risikoabschätzung

Risikofaktoren für Folgefrakturen

Ein erhöhtes Risiko für Folgefrakturen nach vorangegangenen Frakturen ist in mehreren Studien belegt.

Die Publikation von Tuppurainen et al., 1995, präsentiert Ergebnisse aus der "Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study (OSTPRE)". Hier wird im Vergleich zu Personen ohne vorangegangene Frakturen ein Odds Ratio (OR) für alle Refrakturen von 2.83 (95% CI 1.95-4.10) berichtet.

Eine Übersichtsarbeit von Lauritzen, 1997, referiert Studien, die erhöhte Risiken für Hüftfrakturen nach vorangegangenen Frakturen belegen (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Relative Risiken für Hüftfrakturen als Folgefraktur nach anderen Frakturen (n.b. = nicht berichtet); (Zusammenstellung nach Lauritzen, 1997)

Studie	Gruppe	n	Personenjahre Follow-Up	Lokalisation Erstfraktur	relatives Risiko für Hüftfraktur
Gallagher et al., 1980		n.b.	n.b.	Handgelenk	1,2 (95% CI 0,9-1,6)
Owen et al., 1982a		350	5459	Handgelenk	1,3 (95% CI 0,9-1,7)
Mallmin et al., 1993		112 6	34221	Handgelenk	1,5 (95% CI 1,2-1,9)
Lauritzen et al., 1993		116 2	4588	Handgelenk	1,8 (95% CI 1,3-2,2)
Lauritzen & Lund, 1993	Frauen 60-79 Jahre	70	241	LWS	4,8 (95% CI 1,3-9,4)
"	"	52	180	Olekranon	4,1 (95% CI 1,4-9,7)
"	"	129	469	Knie	3,5 (95% CI 1,6-6,6)
"	"	200	779	Knöchel	1,5 (95% CI 0,6-3,1)

Eine prospektive Studie von Lauritzen et al., 1993, untersuchte die Inzidenz von Hüftfrakturen nach vorangegangenen Frakturen des distalen Radius bzw. des proximalen Humerus bei Frauen zwischen 20 und 99 Jahren. Nach Radiusfrakturen wurde in der Altersgruppe 60-79 Jahre ein signifikant erhöhtes Hüftfrakturrisiko im Vergleich zum Risiko in der Allgemeinbevölkerung gefunden (RR 1,9; 95% CI 1,3-2,6). In den anderen Altersgruppen war lediglich ein nicht-signifikanter Trend zu erhöhtem Risiko nachweisbar. Das Hüftfrakturrisiko nach proximalen Humerusfrakturen war in der gesamten Gruppe über 60 Jahre signifikant erhöht (RR 2,5-2,9).

Das Risiko für Folgefrakturen der Hüfte ist in den ersten drei Jahren nach Erstfraktur (Lauritzen et al., 1993) am ausgeprägtesten erhöht.

Relative Risiken für zweite Hüftfrakturen liegen zwischen 2 und 10 (Schröder et al., 1993; Melton et al., 1982; Johnell & Nilsson, 1985; nach Lauritzen, 1997).

In der EVOS-II-Studie wurden die Häufigkeiten inzidenter vertebraler und peripherer Frakturen in Abhängigkeit von prävalenten vertebralen Deformitäten und anamnestischen low-trauma-Frakturen nach dem 45. Lebensjahr berichtet (für die deutschen Studienzentren). Das mittlere Alter der Männer betrug zu Beginn des Follow-Up 63,4 Jahre, das der Frauen 61,8 Jahre. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer war 40,5 (22,7-53,9) Monate. Die Frakturraten sind in Tabelle 27 dargestellt.

Für die Gruppe von Personen mit prävalenten vertebralen Deformitäten und positiver Frakturanamnese errechnen sich im Vergleich zu Personen ohne vorbestehende Frakturen relative Risiken bzw. Odds Ratios (mittels logistischer Regression - adjustiert für Alter, Schulbildung, Gesundheitszustand und Funktionskapazität) für das Auftreten neuer Frakturen zwischen 2,3 und 7,3. Statistische Signifikanz wurde für die Prädiktion von inzidenten vertebralen Frakturen erreicht. Eine Präzisierung der Ergebnisse wird nach Auswertung des gesamteuropäischen Datensatzes erwartet.

Tabelle 27: Häufigkeit inzidenter vertebraler und peripherer Frakturen während des gesamten Follow-Ups in Abhängigkeit von prävalenten vertebralen Deformitäten und anamnestischen peripheren Frakturen (nach Tabelle 7.16, Matthis et al., 1998)

prävalente vertebrale Deformität	anamnestisch periphere Fraktur	n		inzidente vertebrale Fraktur (%)		inzidente periphere Fraktur (%)	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
nein	nein	1053	839	3,9	3,0	1,6	4,4
	ja	83	170	3,6	7,1	4,8	10,0
ja	nein	101	81	9,9	9,9	1,0	3,7
	ja	14	30	21,4	20,0	0,0	10,0
gesamt:		1251	1120	4,6	4,6	1,8	5,4

Als Ursachen für das erhöhte Risiko für Zweitfrakturen werden mehrere Faktoren diskutiert: niedrige Knochendichte (als Ursache oder Folge der Erstfraktur), mechanische Veränderungen des Halteapparates nach Erstfraktur oder erhöhte Sturznei-

gung (z.B. durch ein sogenanntes "Postfall-Syndrom" bedingte Ängstlichkeit und Unsicherheit).

Zur Analyse der Rolle der Knochendichte im Zusammenhang mit dem erhöhten Folgefrakturrisiko müssen Studien herangezogen werden, die gleichzeitig Folgefrakturen und Knochendichte untersuchen.

Die Ergebnisse einer prospektiven bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie an perimenopausalen Frauen (Torgerson et al., 1996) weisen auf ein erhöhtes Frakturrisiko nach vorangegangenen Frakturen, welches nicht allein durch eine erniedrigte Knochendichte erklärbar ist. Bei einer Knochendichte, die um eine Standardabweichung unter dem altersentsprechenden Mittel liegt, wird ein OR für Frakturen von 1,6 (95% CI 1,16-2,34) gefunden, der OR für *Folgefrakturen* beträgt 2 (95% CI 1,31-3,03).

Am genauesten untersucht sind das Risiko für Folgefrakturen und der Einfluß der Knochendichte nach prävalenten Wirbelkörperfrakturen.

Ross et al., 1991, und Wasnich et al., 1994, berichten diese Zusammenhänge anhand von Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie an 1098 postmenopausalen Frauen der Insel Hawaii. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 4,7 Jahre.

Ross et al., 1991, untersuchen das Risiko für das Auftreten von neuen Wirbelfrakturen in Abhängigkeit von prävalenten Wirbelfrakturen und der Knochendichte. Diese wurde am distalen Radius, proximalen Radius, Calcaneus (mittels SPA) bzw. an der Lendenwirbelsäule (mittels DPA) bestimmt. In der Publikation sind nicht alle Originaldaten angegeben, so daß in den folgenden Tabellen (Tabelle 28 und Tabelle 29) die in der Arbeit berichteten relativen (nicht absoluten) Risiken dargestellt sind. Die relativen Risiken für die Knochendichte sind angegeben für eine Differenz von -2 SD (Z-Score -2). Als Referenz für die frakturassoziierten relativen Risiken dienten Patienten ohne prävalente Frakturen.

Tabelle 28: Relatives Risiko für Folgefrakturen bei einer altersadjustierten BMD-Differenz von -2 SD

Meßort:	Relatives Risiko pro -2SD Differenz in der Knochendichte, altersadjustiert; 95% CI
Distaler Radius	3,8 (2,2-6,6)
Proximaler Radius	4,0 (2,2-7,4)
Calcaneus	5,8 (3,2-10,5)
LWS	5,0 (2,8-0,1)

Tabelle 29: Relatives Risiko für Folgefrakturen bei vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen; *in Modell 1 ist die Risikozunahme pro Fraktur untersucht (0-1, 1-2, 2-mehr als 2)

Modell	Frakturtyp, Anzahl	Relatives Risiko; 95% Konfidenzintervall
1	0,1,2 oder mehr Frakturen*	3,6 (2,5-5,2)
2	1 Wirbelkörperzusammenbruch	5,3 (1,9-15,2)
	1 Keilwirbel	4,1 (2,1-8,1)
	2 oder mehr Wirbelkörperzusammenbrüche oder Keilwirbel	11,8 (5,1-26,8)

Tabelle 30 zeigt die relativen Risiken unter Berücksichtigung von Knochendichte (Calcaneus) und prävalenten Frakturen. Aus den relativen Risiken lassen sich bei einem angegebenen Bezugsrisiko die absoluten Risiken schätzen.

Tabelle 30: Relatives Risiko und absolutes Risiko für Folgefrakturen in Abhängigkeit von prävalenten Wirbelkörperfrakturen und Knochendichte

prävalente Frakturen:	BMD Calcaneus:	Relatives Risiko (95% CI)	Absolutes Risiko % pro Jahr
mit	niedrigste Terzile BMD	25,1 (6,7-93,2)	5,8%
	mittlere Terzile BMD	14,9 (3,0-74,6)	3,4%
	obere Terzile BMD	10,2 (1,1-98,7)	2,3%
ohne	niedrigste Terzile BMD	7,4 (2,2 - 25,1)	1,7%
	mittlere Terzile BMD	4,4 (1,2 - 15,3)	1,0%
	obere Terzile BMD	1,0 (Bezug)	0,23 % (angegeben)

In der Arbeit von Wasnich et al., 1994, sind die Daten zur Einschätzung des Risikos für Folgefrakturen in Abhängigkeit von prävalenten peripheren Frakturen und Knochendichte (gemessen am Calcaneus mittels SPA) ausgewertet. Die dichotome Einteilung nach Knochendichte orientierte sich an der 50. Perzentile der Verteilung (darunter/darüber) (Tabelle 31).

Tabelle 31: Risiko für Folgefrakturen in Abhängigkeit von prävalenten peripheren Frakturen und Knochendichte

BMD, Calcaneus	Prävalente Wirbel-fraktur	Prävalente periphere Fraktur	n	% mit neuen Frakturen	Absolutes Risiko %/Jahr
hoch	nein	nein	414	2,2%	0,46%
hoch	nein	ja	23	4,3%	0,91%
hoch	ja	nein	22	9,1%	1,9%
hoch	ja	ja	4	25 %	5,3%
niedrig	nein	nein	333	6%	1,27%
niedrig	nein	ja	39	18%	3,8%
niedrig	ja	nein	47	38,3%	8,14%
niedrig	ja	ja	8	62,5%	13,2%

Auf die Darstellung der relativen Risiken soll hier im einzelnen verzichtet werden. Die Autoren berichten jedoch, daß das Risiko für eine neue Wirbelkörperfraktur für Frauen mit einer Knochendichte unter der 50. Perzentile und ohne prävalente Frak-

turen gegenüber dem von Frauen mit einer Knochendichte oberhalb der 50. Perzentile, auch ohne prävalente Frakturen, etwa 2-3-fach erhöht ist. Frauen mit niedriger Knochendichte und prävalenten Frakturen weisen ein etwa 8-fach erhöhtes Risiko auf.

Auswertungen in einem Proportional-Hazard-Modell, unter Berücksichtigung von Alter, Knochendichte, Art und Anzahl prävalenter Frakturen, konnten in beiden Arbeiten zeigen, daß die Risikofaktoren jeweils unabhängig voneinander wirksam werden. Das statistische Risiko einer Osteoporose/-penie wird nicht von anderen Risikofaktoren konsumiert, seine Bestimmung ist nicht redundant.

Die Ergebnisse werden in ihrer Größenordnung bestätigt durch die Auswertung von Daten einer klinischen Therapiestudie an osteoporotischen Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen (Ross et al., 1993). In einem multivariaten Modell konnte auch hier der unabhängige Einfluß von prävalenten Wirbeldeformitäten und niedriger Knochendichte auf das Refrakturrisiko belegt werden. Die absoluten Frakturraten sind allerdings nicht vergleichbar, da durch die Einschlußkriterien (1-4 vertebrale Frakturen + "röntgenologisch" nachgewiesene Osteopenie) primär ein Hochrisikokollektiv selektiert wurde.

C.5.1.3 Intervention

Bisher steht fest, daß Frakturen/Deformitäten des Skeletts häufige Ereignisse sind und in bis zu maximal 80% der Fälle mit einer Osteoporose/-penie assoziiert sind (vergl. Kap. C.4.2). Diese muß als unabhängiger Risikofaktor für weitere Frakturen gelten. Vorliegen und Ausprägung dieses Risikofaktors können zur Zeit in vivo und nicht-invasiv, adäquate Qualitätssicherungsmaßnahmen vorausgesetzt (vergl. Kap. C.3.5), nur durch eine Bestimmung der Knochendichte (z.B. mithilfe der DXA) festgestellt werden.

Beinhaltet diese Feststellung therapeutische Konsequenzen? Gibt es Behandlungsverfahren, die eine hinreichende Chance bieten, Rezidivfrakturen vorzubeugen?

Zur Beantwortung dieser Fragen sollte man zunächst, wenn irgend möglich, auf Informationen aus randomisierten Studien zurückgreifen (Evidenz Klasse I für Therapiestudien, Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Punkt 8.1).

Für die Therapie mit den beiden Bisphosphonaten Alendronat und Etidronat liegt entsprechende Evidenz vor.

Outcome: Frakturen

Für Alendronat können die Ergebnisse des multizentrischen "Fracture Intervention Trial" herangezogen werden (Black et al., 1996). Die Studienpopulation bestand aus

postmenopausalen Frauen mit gesicherter Osteoporose (Einschlußkriterium: BMD am Oberschenkelhals $\leq 2,0$ SD unter den Mittelwerten junger gesunder Frauen (T-Score -2)). Die Vergleichbarkeit der Knochendichtemessungen über die verschiedenen Studienzentren und über den Studienzeitraum wurde durch ein umfassendes Qualitätssicherungsprogramm mit standardisiertem Meßprotokoll, zentraler Operator-schulung, internem und externem Monitoring von täglichen Phantommessungen und regelmäßigen Ringversuchen mit "Goldstandard"phantomen gewährleistet. Die Frauen wurden anhand des Kriteriums "Vorliegen prävalenter Wirbelkörperfrakturen" zwei getrennten Studienarmen zugeordnet. Im Studienarm mit prävalenten Wirbel-frakturen wurde Alendronat in einer Dosis von 5 bzw. 10 mg/die über eine Zeit von 3 Jahren (n = 1022 Frauen) gegen Plazebo (n = 1005 Frauen) getestet.

Tabelle 32 zeigt die absoluten Risiken für weitere Frakturen, die absolute Risikoreduktion und die entsprechenden NNTs für den Studienzeitraum und, zur besseren Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien, umgerechnet auf 1 Jahr. Die Ergebnisse der Gruppen mit 5 bzw. 10 mg Alendronat sind zusammengefaßt.

Tabelle 32: Nach Black et al., 1996: Absolute Risiken (AR), absolute Risikoreduktion (ARR) und NNTs unter Alendronat und Plazebo. Teilnehmerinnen mit neuen Frakturen; *Wirbelfrakturen, die klinisch auffällig wurden; ** inkl. klinische Wirbelfrakturen

Neue Frakturen (Typ)	Frauen mit Frakturen		ARR	NNT 3 Jahre	NNT 1 Jahr
	Plazebo	Alendronat			
	n (AR%)	n (AR%)	%		
morphometrische Frakturen mindestens 1	145 (15%)	78 (8%)	7%	14	43
mindestens 2	47 (4,9%)	5 (0,5%)	4,4%	23	68
klinische Wirbelfrakturen*	50 (5,0%)	23 (2,3%)	2,7%	37	111
alle klinischen Frakturen**	183 (18,2%)	139 (13,6%)	4,6%	22	65
alle peripheren Frakturen	148 (14,7%)	122 (11,9%)	2,8%	36	107
Hüfte	22 (2,2%)	11 (1,1%)	1,1%	91	273
Handgelenk	41 (4,1%)	22 (2,2%)	1,9%	45	136

Die im Vergleich mit den Wirbelfrakturen hoch erscheinende NNT zur Verhinderung einer Hüftfraktur erklärt sich durch die niedrigere Gesamtinzidenz dieses Frakturtyps. Relativ gesehen wird das Hüftfrakturrisiko unter Alendronat auf die Hälfte gesenkt (ebenso wie für klinische Wirbelfrakturen).

Eine Subgruppenanalyse mit dem Ziel, den Therapieerfolg in Hochrisikogruppen für Frakturen zu ermitteln, wurde von Ensrud et al., 1997, vorgenommen (s. Tabelle 33). Die NNTs für 5 Jahre stammen aus der Originalpublikation und wurden zur besseren Vergleichbarkeit umgerechnet auf 1 Jahr. Geringfügige Diskrepanzen stammen aus Rundungsfehlern.

Tabelle 33: Nach Ensrud et al., 1997: Absolute Risiken (AR), absolute Risikoreduktion (ARR) unter Alendronat und NNTs in Abhängigkeit vom Ausgangs-BMD-Wert und Zahl der prävalenten Wirbelkörperfrakturen

	Frauen mit inzidenten morphometrischen Wirbelfrakturen		ARR	NNT 5 Jahre	NNT 1 Jahr
	Plazebo	Alendronat			
	n (AR%)	n (AR%)	%		
mehr als 2 prävalente Wirbelfrakturen	68 (28,3%)	42 (14,6%)	13,7 %	4	21
1 prävalente Wirbelfrak- tur	59 (8,9%)	36 (5,2%)	3,7%	16	81
BMD Schenkelhals über Median (> 0,59 g/cm ²)	37 (9,7%)	21 (5,2%)	4,5%	13	66
BMD Schenkelhals unter Median (< 0,59 g/ cm ²)	108 (18,5%)	57 (9,9%)	8,6%	7	35
	Frauen mit inzidenten klinischen Frakturen				
mehr als 2 prävalente Wirbelfrakturen	76 (23,5%)	43 (14,2%)	9,3%	6	32
1 prävalente Wirbelfrak- tur	107 (15,7%)	96 (13,4%)	2,3%	26	130
BMD Schenkelhals über Median (> 0,59 g/cm ²)	52 (13,3%)	47 (11,3%)	2%	30	150
BMD Schenkelhals unter Median (< 0,59 g/ cm ²)	131 (21,6%)	92 (15,2%)	6,4%	10	47

Die Zahlen weisen auf eine höhere Effektivität der Alendronattherapie in Hochrisikogruppen. Geht man davon aus, daß die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen mindestens als osteopenisch, in der Mehrzahl aber wohl als osteoporotisch laut WHO-Definition zu bezeichnen waren, zeigt sich, daß eine Identifikation dieser Hochrisikogruppe durch die Knochendichtemessung bei Frauen mit prävalenten Frakturen ermöglicht wird. Einschränkend wird von den Autoren angemerkt, daß diese Auswertungen mit den bekannten Limitationen für Subgruppenanalysen (Yusef et al., 1991) zu werten sind. Obwohl die Definition der Subgruppen und der Analyseplan a priori festgelegt waren, können aufgrund der niedrigen Fallzahlen geringfügige Unterschiede in der Wirksamkeit in den einzelnen Subgruppen nicht definitiv ausgeschlossen werden. Die geringen Zahlen lassen auch keine Auswertung im Hinblick auf das Outcome Hüftfraktur zu.

Vergleichbare Ergebnisse werden in der Publikation von Liberman et al., 1995, berichtet. Hier werden die Ergebnisse aus zwei randomisierten kontrollierten Multicenterstudien mit identischen Studienprotokollen gepoolt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse war vorab geplant. Eine Studie umfaßte 516 Frauen aus 19 Studienzentren außerhalb der USA (gesonderte Publikation dieser Ergebnisse bei Devogelaer et al., 1996), die andere 478 Frauen aus 18 Studienzentren innerhalb der USA (gesonderte Publikation bei Tucci et al., 1996). Insgesamt wird über 994 postmenopausale Frauen mit Osteoporose (BMD LWS: T-Score < -2,5 SD) berichtet, wobei die Qualität der Knochendichtebefunde zentral und verblindet in einem Qualitätssicherungsprogramm überprüft wurde. Die Frauen erhielten Plazebo bzw. Alendronat in

unterschiedlicher Dosierung (5 mg, 10 mg, 20 mg 2 Jahre + 5 mg 1 Jahr). Die Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer betrug 3 Jahre. Es konnten die Ergebnisse von 881 Patientinnen ausgewertet werden. Ungefähr 20% der Frauen wiesen bei Studienbeginn prävalente Wirbelfrakturen auf. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Alendronatdosierungen sind zusammengefaßt in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Nach Liberman et al., 1995: absolute Risiken (AR), absolute Risikoreduktion (ARR) und NNTs unter Alendronat im Vergleich zu Plazebo in Abhängigkeit von prävalenten Wirbelkörperfrakturen

	Neue Wirbelfrakturen		ARR	NNT 3 Jahre	NNT 1 Jahr
	Plazebo	Alendronat			
	n (AR%)	n (AR%)	%		
mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen	13/68 (19,1%)	13/97 (13,4%)	5,7%	18	53
ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen	5/253 (2,0%)	4/384 (1,0%)	1%	100	300
Alle Frauen	22/355 (6,2%)	17/256 (3,2%)	3%	33	100

Auch diese Ergebnisse zeigen die höchste Wirksamkeit von Alendronat in der Hochrisikogruppe von osteoporotischen Frauen (Einschlußkriterium T-Score $\leq -2,5$) mit prävalenten Frakturen.

Es liegt nur eine Studie vor, die die Kriterien einer randomisierten klinischen Studie erfüllt und die Berechnung von NNTs für die Verhinderung von neuen Wirbelkörperfrakturen bei Patientinnen mit niedriger Knochendichte und vorbestehenden Frakturen unter Etidronattherapie erlaubt (Watts et al., 1990).

Die Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von zyklisch verabreichtem Etidronat an 429 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose (1-4 prävalenten Wirbelfrakturen, radiologisch nachgewiesener Demineralisation der Wirbel) wurde als 2-jährige randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie begonnen und als offene Studie weitergeführt. In der Studie werden die Ergebnisse aus 4 Interventionsarmen verglichen: Etidronat + Phosphat + Kalzium; Etidronat + Plazebo + Kalzium; Plazebo + Phosphat + Kalzium und Plazebo + Plazebo + Kalzium. Die Ergebnisse der ersten Phase werden zusammengefaßt für die beiden Etidronatgruppen versus die beiden Plazebogruppen dargestellt (Tabelle 35).

Der Mittelwert der Ausgangsknochendichte für die Studienteilnehmerinnen lag -2,67 Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer Gruppe junger gesunder Frauen im Alter von 35 Jahren (T-Score von -2,67). Es ist daher anzunehmen, daß die Knochendichtewerte in der Gruppe unter der 50. Perzentile der WHO-Definition von Osteoporose entsprechen. Eine gesonderte Auswertung der Gruppe mit BMD oberhalb der 50. Perzentile wird nicht berichtet. Die Vergleichbarkeit der Knochendichtebefunde aus den sechs Prüfzentren wurde durch zentral ausgewertete Kreuzkalibrierungen mit einem Standardphantom sichergestellt.

Tabelle 35: Nach Watts et al., 1990: absolute Risiken (AR), absolute Risikoreduktion (ARR) unter Etidronat und NNTs in Abhängigkeit von der Knochendichte

	Neue Wirbelfrakturen		ARR	NNT 3 Jahre	NNT 1 Jahr
	Plazebo	Etidronat			
	n (AR%)	n (AR%)	ARR%		
Alle Frauen	17/183 (9,3%)	8/195 (4,1%)	5,5%	18	36
BMD LWS < 50. Perzentile	17/87 (19,5%)	6/101 (5,9%)	13,6%	7	15

Über die Ergebnisse der fortgeführten Studie berichten die Publikationen von Harris et al., 1993, und Miller et al., 1998. Die Auswertung von 1993 ergab eine Reduktion des Anteils der Patienten mit inzidenten Wirbelfrakturen unter 3-jähriger Etidronattherapie um 3,1% (17,4% unter Plazebo, 14,3% unter Etidronat). Diese im Vergleich zur Publikation von Watts et al. weniger günstigen Resultate sind auf annähernd gleich hohe Frakturaten im 3. Jahr unter Etidronattherapie wie unter Plazebo zurückzuführen. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als zufällige statistische Variation eines seltenen Ereignisses. Lediglich für die Gruppe der Hochrisikopatientinnen (BMD < 50. Perzentile, mehr als 3 prävalente Wirbelfrakturen) konnte eine signifikante Senkung der Frakturrate nachgewiesen werden (von 412/1000 Patientenjahre unter Plazebo auf 228/1000 Patientenjahre unter Etidronat). Den zeitlich längsten Überblick über die Entwicklung der Frakturaten unter Etidronattherapie gibt die Auswertung der gleichen Patientinnengruppe von Miller et al., 1998. In dieser Publikation wird über Frakturaten unter 7, 5, 4, und 2 Jahren Etidronattherapie berichtet, wobei ein Trend zur Abnahme mit längerer Dauer der Etidronatmedikation zu verzeichnen war (Frakturen/1000 Patientenjahre 12, 52, 92 und 238 für 7, 5, 4 und 2 Jahre Therapiedauer). Statistische Signifikanz konnte bei geringen Fallzahlen nicht erreicht werden.

Die randomisierte kontrollierte Studie von Storm et al., 1990, schloß 66 Frauen mit mindestens einer, höchstens vier prävalenten Wirbelfrakturen ein. Weiterhin war eine niedrige Knochendichte Einschlusskriterium, wobei die Meßwerte nur in absoluten Zahlen angegeben werden und daher, bei den bekannten Problemen der Standardisierung der Meßergebnisse (vergl. Kapitel C.3), nicht direkt mit den Ergebnissen von Watts et al., 1990, zu vergleichen sind. Zur Qualitätssicherung wurde hier eine verblindete Befundung vorgenommen. Auch in dieser Studie mit knapp 3-jähriger Nachbeobachtungszeit konnten erniedrigte Wirbelfrakturaten bei den etidronatbehandelten Patientinnen im Vergleich zu Plazebo beobachtet werden. Allerdings erreichte die Reduktion der Frakturrate nur für den Zeitraum der 60.-150. Studienwoche statistische Signifikanz. Für die ersten 60 Wochen und für den gesamten Studienzeitraum waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse sprechen für eine Wirksamkeit von Etidronat auf die Frakturaten erst nach einer Anlaufzeit von über einem Jahr. Eine derartige Latenzzeit wurde in anderen Bisphosphonatstudien nicht berichtet. An diese Studie (Studie 1) wurde ebenfalls eine offene Folgestudie (Studie 2) angeschlossen, an der sich 37 der ehemals 66 Patientinnen beteiligten. In Studie 2 erhielten alle Patientinnen Etidronat über weitere 120 Wochen. In der Gruppe von Patientinnen, die durchgehend mit Etidronat be-

handelt wurde, konnte die in den ersten drei Jahren erreichte Reduktion der Frakturrate erhalten werden (38/100 Patientenjahre in Studie 1; 33/100 Patientenjahre in Studie 2). Die ehemalige Placebogruppe wies nach 120-monatiger Etidronatbehandlung eine Reduktion der Frakturrate von 103 auf 27/100 Patientenjahre auf.

Outcome: Knochendichte

Sowohl Alendronat als auch Etidronat sind relativ neue Medikamente, die erst seit ca. 8 Jahren (Etidronat - Phase-III-Studien publiziert 1990) bzw. 3 Jahren (Alendronat - Phase-III-Studien publiziert 1995/96) zur Osteoporosetherapie im Einsatz sind. Angesichts der absoluten Frakturrisiken bezogen auf die Gesamtbevölkerung ist es nicht verwunderlich, daß erst wenige Studien mit dem klinisch relevanten Outcome "verhinderte Frakturen" veröffentlicht werden konnten.

Häufiger wird zur Dokumentation des Therapieerfolges das Surrogatoutcome "Knochendichte" berichtet. Auch diese Ergebnisse sollen hier dargestellt werden, da der inverse Zusammenhang von Knochendichte und Frakturen ausreichend belegt ist (vergl. Kap. C.4).

Die in den oben referierten Studien berichteten Veränderungen der Knochendichte unter Therapie mit Alendronat bzw. Etidronat sind in Tabelle 36 zusammengefaßt.

Es liegt eine Reihe weiterer Studien zur Bisphosphonattherapie von Frauen mit manifester Osteoporose vor. Hierbei handelt es sich um kontrollierte Studien ohne Randomisierung (Tabelle 37 - Evidenz Klasse IIa lt. Richtlinien Bundesausschuß Ärzte und Krankenkassen) um randomisierte Studien ohne Placebo-Kontrollen (Tabelle 38 - Evidenz Klasse IIa lt. Richtlinien Bundesausschuß Ärzte und Krankenkassen), sowie um offene Studien (Tabelle 39 - Evidenz Klasse IIb lt. Richtlinien Bundesausschuß Ärzte und Krankenkassen). Die Angaben beziehen sich auf Änderungen der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelhalses.

Tabelle 36: Veränderungen der BMD unter Alendronat-/Etidronattherapie (Klasse-I-Evidenz); n.b. = nicht berichtet; *aus Grafik abgelesen

Studie	Gruppe	Technik	Einheiten	BMD LWS	BMD Schenkelhals
Black et al., 1996	Alendronat	DXA	% Änderung gegenüber Ausgangswert	+ 6,2%	+ 4,1%
	Plazebo			ca. + 1%*	ca. - 0,5%*
Ensrud et al., 1997		DXA	n.b.	n.b.	n.b.
Lieberman et al., 1995	Alendronat 10 mg	DXA	% Unterschied zu Plazebo Veränderung gg. Ausgangswert	+ 8,8%	+ 5,9%
	Plazebo			ca. - 0,8%*	ca. -1,5%*
Watts et al., 1990	Etidronat	DPA	Veränderung gg. Ausgangswert		
	Etidronat + Phosphat			+ 5,2% ± 0,7	ca. +1,5%*
	Etidronat + Plazebo			+ 4% ± 0,8	ca. +1,3%*
	Phosphat + Plazebo			keine Änderung*	ca. - 1%*
	Plazebo + Plazebo			keine Änderung*	ca. + 1%*
	Etidronat			+ 5,3 %	n.b.
	Plazebo			- 2,7%	n.b.

Tabelle 37: Veränderungen der BMD unter Alendronat-/Etidronattherapie; n.b. = nicht berichtet; *aus Grafik abgelesen

Studie	Gruppe	Technik	Einheiten	BMD LWS	BMD Schenkelhals
Miller et al., 1991	Etidronat + Phosphat Na-Fluorid	DPA	% Veränderung gg. Ausgangswert (2 Jahre)	+ 15,7% ± 1,6	n.b.
				+ 10,1% ± 1,1	n.b.
	HRT			+ 4,6% ± 1,1	n.b.
	Kontrollen (Kalzium)			keine Änderung	n.b.

Tabelle 38: Veränderungen der BMD unter Alendronat-/Etidronattherapie; n.b. = nicht berichtet; *aus Grafik abgelesen (ADFR= Activation, Depression, Treatment-Free, Repeat, vergl. auch Kap.4.4)

Studie	Gruppe	Technik	Einheiten	BMD LWS	BMD Schenkelhals
Lyritis et al., 1997	ADFR + Etidronat	DPA	% Veränderung gg. Ausgangswert (4 Jahre)	+ 15,91%	ca. 1,9%*
	ADFR ohne Etidronat			- 2,86%	- 5,06%
Hasling et al., 1994	HRT	SPA (BMC)	% Veränderung gg. Ausgangswert (3 Jahre)	+ 5% nach ca. 1 Jahr; Ausgangswert nach 3 Jahren	n.b.
	Hochdosis Kalzium			keine Änderung	n.b.
	Etidronat			keine Änderung	
	ADFR + Etidronat			keine Änderung	
Steiniche et al., 1991	Etidronat	DPA (BMC)	% Veränderung gg. Ausgangswert (5 Jahre)	keine Änderung	n.b.
	ADFR + Etidronat			keine Änderung	n.b.
Wimalawansa, 1998	Vit. D + Kalzium	DXA	% Veränderung gegen Ausgangswert (4 Jahre)	- 2,5 ± 0,8	- 4,4 ± 0,8
	HRT			+ 7 ± 1,0	+ 4,8 ± 0,9
	Etidronat			+ 7,3 ± 1,0	+ 0,9 ± 0,9
	HRT + Etidronat			+ 10,4 ± 0,8	+ 7,0 ± 0,5

Tabelle 39: Veränderungen der BMD unter Alendronat-/Etidronattherapie; n.b. = nicht berichtet; *aus Grafik abgelesen

Studie	Gruppe	Technik	Einheiten	BMD LWS	BMD Schenkelhals
Harris et al., 1993	Etidronat 3 Jahre	DPA	Anschlußstudie an Watts et al.; 1990 % Veränderung gg. Ausgangswert	+ 5,08%± 0,61	+ 1,44 %
	Etidronat 4 Jahre			kein weiterer Anstieg	n.b.
	Etidronat 1 Jahr (frühere Plazebogruppen)			ca. 3,5% *	n.b.
Storm et al., 1996	Etidronat 5 Jahre	DPA	Anschlußstudie an Storm et al., 1990 % Veränderung gg. Ausgangswert	6,9 % (insgesamt)	n.b.
	Etidronat 2 Jahre			n.s. von Ausgangswert (waren als Plazebogruppe erst - 2,7% abgefallen) s.o.	n.b.
Miller et al., 1998	die Gruppen erhielten x/7 Jahre Etidronat	DPA	Anschlußstudie an Watts et al., 1990, und Harris et al., 1993		
	Etidronat 7/7 Jahre (kontinuierlich)		% Veränderung gg. Ausgangswert	+ 7,6% ± 2	n.b.
	5/7			+ 8,6 ± 2,3	n.b.
	4/7			+ 8,1 ± 1,6	n.b.
	2/7			+ 3,9 ± 1,2	n.b.

Alle oben angeführten Studien, mit Ausnahme der Arbeit von Lyritis et al., 1997, berichten umfassende Qualitätssicherungsmaßnahmen für die angewandten Osteodensitometrieverfahren.

Eine Meta-Analyse, die die Ergebnisse von Etidronatstudien zusammenfaßt (Cardona und Pastor, 1997), berichtet als gepooltes Resultat einen Unterschied der vertebraalen Knochendichte bei Patientinnen mit manifester Osteoporose und Frakturanamnese von 3,1 % (95% CI 2,8-3,4) im Vergleich zu den Kontrollgruppen. In die Meta-Analyse sind die Daten von Harris et al., 1993, Storm et al., 1990, und Watts et al., 1990 eingegangen, ebenso Daten aus Studien, die unter primärpräventiver Indikation durchgeführt wurden (Smith et al., 1989; Evans et al., 1993; Wimalawansa, 1995). Die Autoren raten zur Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse, da eine starke Heterogenität der Studien für die Merkmale Einschlusskriterien, Studiendauer und Erfassung der Outcomes anzunehmen war (Inhomogenitätstest signifikant $p < 0,01$). Die Heterogenität beruht nach Ansicht der Autoren auf Unterschieden zwischen den Patientenkollektiven, den Medikamentendosen und Applikationsformen sowie bei der Messung der Outcomes.

C.5.1.4 Abschätzung des Interventionserfolges

Schätzung

Zunächst soll eine grobe Abschätzung vorgenommen werden, aus der die Größenordnung des Anteils an Frakturen hervorgeht, der durch eine Knochendichtemessung und anschließende Behandlung von Frauen mit niedriger Knochendichte verhindert werden könnte. Hierzu muß zunächst ermittelt werden, welcher Anteil der Folgefrakturen auf niedrige Knochendichte zurückzuführen ist und mit einer wirksamen Therapie verhindert werden kann (attributables Risiko bzw. "preventable fraction").

Das attributable Risiko läßt sich nach folgender Formel (Gordis, 1996) abschätzen:

$$a. R. = \frac{\text{(Inzidenz in der gesamten Gruppe - Inzidenz in der Gruppe ohne Risikofaktor)}}{\text{Inzidenz in der gesamten Gruppe}}$$

In der Studie von Ross et al., 1991, werden folgende Inzidenzen für Folgefrakturen von Wirbelkörpern bei prävalenten Wirbelkörperfrakturen berichtet:

Inzidenz in der gesamten Gruppe (= Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen) = 30,8%;

Inzidenz in der Gruppe ohne Risikofaktor (= Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen *und* einer Knochendichte in den *oberen* beiden Terzilen) = 12,5%.

Somit ergibt sich ein attributables Risiko = $(0,308 - 0,125)/0,308 = 0,59 = 59\%$

59% der Folgefrakturen in der Gruppe von Patientinnen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen sind somit auf eine niedrige Knochendichte (untere Terzile) zurückzuführen. Im Sinne unseres Konzeptes bedeutet dies, daß bei einer Inzidenz von 30,8% in der gesamten Gruppe (s.o.) $30,8\% \times 0,59 = 18,1\%$ der Folgefrakturen in der gesamten Gruppe auf niedrige Knochendichte zurückzuführen und damit therapeutisch angebar wären.

Unter einer hypothetischen Therapie, die in der Lage wäre, die auf niedrige Knochendichte zurückzuführende Frakturinzidenz zu eliminieren, wäre somit eine Reduktion der Inzidenz von Folgefrakturen von 30,8% auf 12,7% möglich. Unter einer Therapie, die in der Lage wäre, die Frakturinzidenz zu halbieren (z.B. Alendronat nach Black et al., 1996) reduziert sich der Anteil der auf niedrige Knochendichte zurückzuführenden Folgefrakturen um die Hälfte. Für die Inzidenz in der gesamten Gruppe (mit vorbestehenden Wirbelfrakturen) bedeutet dies *eine absolute Reduktion der Folgefrakturinzidenz um 9% von 30,8% auf 21,8% (d.h. um ca. ein Drittel).*

Will man die NNT für die Strategie Knochendichtemessung + anschließende Therapie von Frauen in der untersten Terzile der Knochendichte bestimmen, ergibt sich folgende Kalkulation:

$$\text{NNT} = 1/\text{ARR} = 1/0,09 = 11$$

Wie eingangs angemerkt, kann diese Abschätzung lediglich die Größenordnung der Effektivität einer möglichen Intervention andeuten. Die Zahlen aus der Studie von Ross et al., 1991, wurden zugrunde gelegt, da es sich hier um die unseres Wissens einzige prospektive Untersuchung handelt, in der Refrakturnraten stratifiziert nach Knochendichtewerten angegeben werden. Unsicherheiten kommen vor allem zustande durch die kleine Gruppengröße ($n = 78$ Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen), die ethnische Zugehörigkeit der Patientinnen und die Tatsache, daß nur Wirbelkörperfrakturen mit ihren bekannten Erfassungsproblemen berichtet werden. Nicht berücksichtigt wurden außerdem Zeitunterschiede (Studiendauer bei Ross et al. 4,7 Jahre, bei Black et al. 3 Jahre), Erreichbarkeit durch die Intervention, Compliance mit der Medikation und Drop-outs aufgrund von Nebenwirkungen. Das Resultat der Schätzung muß demnach als bewußt optimistisch gelten. Um die skizzierten Probleme zumindest teilweise zu kontrollieren, haben wir die folgende Modellrechnung vorgenommen.

Modellrechnung

Wie oben schon angeführt, zeigen die klinischen Studien mit den Bisphosphonaten in der Risikogruppe postmenopausaler Frauen mit manifester Osteoporose (BMD mindestens ≤ -2 SD vom Mittelwert junger gesunder Frauen) und prävalenten Wirbelfrakturen sowohl eine Wirksamkeit im Hinblick auf die Reduktion der Folgefrakturnraten als auch eine Zunahme der Knochendichte. Die relativen Risikoreduktionen liegen je nach betrachteter Subgruppe zwischen 0,5 und 0,2. Die Anstiege der Knochendichte unter Bisphosphonattherapie bewegen sich für die LWS zwischen 4 und 15% bei ca. 2-jähriger Therapiedauer. Daß Knochendichte zwar ein wichtiges, aber nicht das einzige Kriterium ist, welches die Brüchigkeit beeinflusst, wurde einleitend dargestellt. Erfahrungen mit anderen Therapeutika, vor allem Fluoriden (Riggs et al., 1990), haben darüber hinaus gezeigt, daß eine Erhöhung der Knochendichte nicht unbedingt mit reduzierten Frakturnraten korrelieren muß. Für Etidronat wurde ebenfalls berichtet, daß die Qualität des Knochens trotz gesteigerter Dichte minderwertig sein kann (Osteomalazieherde, Wimalawansa, 1995).

Die folgende Modellrechnung soll daher:

1. überprüfen, ob - unter Einsatz von Daten aus bevölkerungsbezogenen prospektiven Studien zur Prävalenz von Frakturen und assoziierten Knochendichtewerten - die in den klinischen Studien berichteten Ergebnisse nachvollziehbar sind, d.h. ob die Knochedichteerhöhung im berichteten Bereich der erwarteten Reduktion der Frakturereignisse entspricht.

2. anhand von bevölkerungsbezogenen Daten für unterschiedliche Interventions-schwellen eine Einschätzung des "population impact" einer diagnostischen Kno-chendichtemessung mit nachfolgender Bisphosphonattherapie bei Frauen mit vor-angegangenen Frakturen vornehmen.

Zur Methodik der Modellrechnung

Die vorliegende Modellrechnung stützt sich wesentlich auf die von De Laet et al., 1997, entwickelten Gleichungen zur Bestimmung der (1-Jahres-) Inzidenz von Hüft-frakturen. Diese Gleichungen erlauben die Schätzung der alters- und geschlechts-spezifischen Inzidenz als Funktion von Geschlecht, Alter und der in Einheiten der Standardabweichung gemessenen Differenz der Knochendichte zu ihrem alters- und geschlechtsspezifischen Mittelwert (Z-Werten). Im Anschluß an Cummings et al., 1993, legen De Laet et al. in ihrem Berechnungsverfahren eine konstante Risikoer-höhung für Hüftfrakturen pro SD-Einheit von $RR = 2,6$ zugrunde.

Nach der zentralen Modellgleichung aus der Studie von De Laet et al. wird die jährli-che Inzidenz (pro 100000) der Hüftfraktur in Abhängigkeit von Alter und BMD (*Alter*, *BMD*), wie folgt geschätzt:

$$I(\text{Alter}, \text{BMD}) = \frac{5,9 * 10^{-15} * \text{Alter}^{9,0731}}{1,578541} * 2,6^{(1,121284 - 0,00456 * \text{Alter} - \text{BMD}) / 0,134}$$

Der erste Ausdruck der Gleichung beschreibt die altersabhängige Inzidenz der Hüft-fraktur bei Individuen mit mittlerer Knochendichte, dividiert durch einen Korrektur-faktor, der die altersassoziierte Abnahme der Knochendichte berücksichtigt. Die Ab-hängigkeit der Frakturinzidenz von der Knochendichte ist im zweiten Ausdruck be-schrieben: durch Multiplikation mit der bekannten Risikoerhöhung pro 1SD Abwei-chung vom Mittelwert.

Wir gehen von folgendem Szenario aus: Eingeschlossen in ein BMD-Untersu-chungsprogramm werden alle Frauen, die im Alter von 55 Jahren oder älter eine Fraktur jeglicher Art erleiden. Es wird angenommen, daß diese Frauen eine um 0,5 SD gegenüber dem jeweils altersspezifischen BMD-Mittelwert erniedrigte Knochen-dichte aufweisen (vgl. Law et al., 1991; Honkanen et al., 1995) und somit gegenüber altersgleichen Frauen ohne Fraktur einem 1,6-fach ($2,6^{0,5}$) erhöhten Risiko einer Hüftfraktur unterliegen.

Die Berechnungen werden nun für drei unterschiedliche Interventionsschwellen durchgeführt:

- a) Intervention bei den Frauen, deren BMD kleiner als der altersspezifische Durch-schnitt aller Frauen ist;
- b) Intervention bei den Frauen, deren BMD um mehr als 1 SD bzw.
- c) 2 SD unter dem altersspezifischen Durchschnitt aller Frauen liegt.

Vereinfachend wird ferner angenommen, daß alle Frauen, denen das Screening bzw. eine Intervention angeboten wird, dieses in Anspruch nehmen (Teilnahme = Compliance = 100%). Als Therapieeffekt wird eine in allen Altersgruppen konstante Erhöhung des BMD um 5% vorausgesetzt.

Die altersspezifische Fraktur-Inzidenz in Deutschland wurde aus der Arbeit von Wildner et al., 1996, übernommen. Diese Inzidenzdaten sind in der Größenordnung mit den Ergebnissen anderer Studien gut vergleichbar. In den unteren Altersgruppen geben sie eine gegenüber internationalen Befunden leicht erhöhte Frakturhäufigkeit an. Als Bezugsbevölkerung wurde die Stichtagsbevölkerung am Jahresende 1995 des früheren Bundesgebiets herangezogen (Statistisches Jahrbuch 1997). Im Rahmen der Berechnungen wurden 5-Jahres-Altersgruppen (55-59, 60-64 etc.) bzw. die Gesamtgruppe der Frauen über 84 mit den entsprechenden Klassenmitten betrachtet.

Unter Annahme einer in jeder Altersgruppe normal verteilten Knochendichte wurde für die Zwecke unserer Analysen zunächst anhand der altersentsprechenden BMD-Mittelwerte und der bei De Laet et al. berichteten Standardabweichung von 0,134 eine, in 40 nach der „Wahrscheinlichkeitsmasse“ gleichgroße Segmente unterteilte, Normalverteilung erzeugt und für diese die entsprechenden segmentspezifischen BMD-Werte bestimmt (vgl. Jöreskog & Sörbom, 1988). Gemäß der weiter oben beschriebenen Annahmen (BMD-Erniedrigung unter den Frakturpatientinnen um 0,5 SD bzw. BMD-Erhöhung unter Therapie um 5%) wurden diese segmentspezifischen BMD-Werte in den der Intervention unterliegenden Gruppen angepaßt und sodann für die Gesamtverteilung die segmentspezifischen Inzidenzraten berechnet und aufsummiert. Als Produkt aus der altersspezifischen Gesamt-Inzidenz und der ebenfalls altersspezifischen Anzahl der im Screening gesehenen Frauen ergibt sich das Gesamt der jährlichen Hüftfrakturfälle.

Ergebnisse:

1. Unter der Annahme einer BMD-Erhöhung von 5% unter Therapie mit einem Bisphosphonat errechnete sich ein relatives Risiko von 0,7 für Hüftfrakturen im folgenden Jahr. Dies ist mit den Angaben aus den oben angeführten klinischen Studien durchaus vergleichbar (z.B. Black et al., 1996), auch wenn berücksichtigt wird, daß sich die Modellrechnung auf klinisch apparente Frakturen aller Lokalisationen bezieht und als Outcome das Risiko für Hüftfrakturen betrachtet (die klinischen Studien sich hingegen auf das Outcome "Wirbelfrakturen" beziehen). Durch die Modellrechnung kann keine auffällige Diskrepanz zwischen den berichteten BMD-Anstiegen und den reduzierten Frakturraten nachgewiesen werden.
2. Tabelle 40 führt auf der linken Seite die den Berechnungen zugrunde gelegten Bevölkerungszahlen und Frakturinzidenzen an, auf der rechten Seite die altersentsprechenden Frakturinzidenzen unter den Annahmen: keine Intervention; Screening

und Therapie falls $BMD < \text{Mittelwert}$; Screening und Therapie falls $BMD < -1SD$ bzw. $< -2SD$ vom altersentsprechenden Mittelwert.

Tabelle 40: Ergebnisse der Modellrechnung

Altersgruppe	Bevölkerung 1995 in 1.000	Frakturinzidenz (klinisch) /100.000	Anzahl klinischer Frakturen	Geschätzte altersspezifische Inzidenz der Hüftfraktur in der Hochrisikogruppe mit vorangegangenen Frakturen /100.000			
				Intervention keine	BMD < Durchschnitt	BMD < 1 SD	BMD < 2 SD
55-59	2435,6	416	101.320	80	62	67	74
60-64	1861,1	356	66.255	172	134	145	160
65-69	1802,3	321	57.853	448	272	294	323
70-74	1801,1	395	71.143	669	527	568	622
75-79	1116,0	460	51.336	1230	978	1049	1147
80-84	1108,4	481	53.314	2178	1741	1866	2033
85+	906,9	656	59.492	3610	3001	3209	3486
Total	9016,1		460.713	1045	846	908	989

Anzahl behandelter Frauen	0	322.500	138.200	34.600
Anzahl vermiedener Hüftfrakturen (von Gesamtzahl) (Anteil an allen Hüftfrakturen)	0 von ca. 4814 (0%)	913 (ca. 19%)	632 (ca. 13%)	255 (ca. 5%)
NNS(1)	-	505	729	1.807
NNT(2)	-	353	190	136

(1) NNS: Anzahl der Frauen, die dem Screening unterworfen werden müssen, um eine Hüftfraktur zu verhindern

(2) NNT: Anzahl der "gescreenten" Frauen, die behandelt werden müssen, um eine Hüftfraktur zu verhindern

Die Ergebnisse zeigen, daß sich mit einem auf Tertiärprävention ausgerichteten Programm je nach Interventionsschwelle 5-19% der anzunehmenden Folgefrakturen im folgenden Jahr vermeiden lassen. Die NNTs ändern sich gegenläufig und liegen zwischen 353 bei einer Interventionsschwelle < Durchschnitt und 136 mit Intervention bei $BMD < -2,0 SD$. Diese Ergebnisse liegen in der gleichen Größenordnung wie die von Black et al., 1996, berichteten für die Verhinderung einer Hüftfraktur unter Alendronattherapie (NNT = 91 für eine 3-jährige Therapiedauer, NNT = 272 für eine 1-jährige Therapiedauer).

Als Risikofaktoren für Folgefrakturen wurden lediglich Knochendichte und Alter in die Rechnung einbezogen; die Tatsache, daß eine prävalente Fraktur unabhängig von der Knochendichte als Risikofaktor wirkt, ist nicht berücksichtigt (vergl. auch Ross et al., 1991). Diese Annahme wirkt sich vielleicht auf die absoluten Zahlen aus, die etwas zu niedrig geschätzt werden, nicht aber auf die Anteile der zu verhindernden Frakturen.

C.5.1.5 Diskussion/Einschränkungen

Wie oben angedeutet, ist eine diagnostische Studie der Phase IV, die die Effektivität der Osteodensitometrie bei Patienten mit vorbestehenden Frakturen im Hinblick auf das Outcome "Rezidivfrakturen" erfaßt, zur Zeit nicht verfügbar. In diesem Fall muß und kann auf eine schrittweise Argumentation im Sinne von "causal pathways" zurückgegriffen werden (Woolfe et al., 1996).

Im Rahmen dieser Stellungnahme ist die Frage zu beantworten, ob die Osteodensitometrie in der Lage ist, unter Patientinnen mit vorangegangenen Frakturen anhand des BMD-Wertes eine Untergruppe mit besonders hohem Rezidivrisiko zu identifizieren. Die Ergebnisse der oben referierten prospektiven Kohortenstudie zeigen, daß sowohl Knochendichte als auch eine positive Frakturanamnese unabhängig voneinander Risikofaktoren für Rezidivfrakturen darstellen. Die Größenordnung ihres Einflusses ist annähernd gleich (mit Ausnahme des Vorliegens von > 2 vorbestehenden Frakturen - s. Tabelle 29 und Tabelle 30).

Deutlich erhöht ist das Risiko für Folgefrakturen jedoch in den Gruppen, in denen prävalente Frakturen in Kombination mit niedriger Knochendichte vorliegen (Tabelle 30 und Tabelle 31).

Diese Ergebnisse werden bestätigt durch die Risikokonstellation in den Kontrollgruppen der Therapiestudien von Ensrud et al., 1997, und Watts et al., 1990 (s. auch Tabelle 33 und Tabelle 35)

Für diese Gruppe von Patientinnen war zu prüfen, ob eine tertiärpräventiv wirksame Therapie angeboten werden kann.

Die NNTs für die Verhinderung von Folgefrakturen der Wirbelkörper in der interessierenden Hochrisikogruppe liegen unter den Bedingungen einer klinischen Studie bei 30-35 (für Alendronat, umgerechnet auf 1 Jahr) und 15 (für eine Etidronattherapie, umgerechnet auf 1 Jahr).

Für Patientinnen mit vorangegangenen Frakturen, bei denen zusätzlich eine niedrige Knochendichte gemessen wurde, sind Medikamente verfügbar, die das Rezidivfrakturrisiko deutlich senken.

Schätzungen lassen je nach Szenario eine Reduktion der Refrakturraten um 5-30% vermuten.

Einschränkungen

Bei der Interpretation der Darstellungen sind einige Einschränkungen zu beachten:

1. Die Übertragung der in den Studien zur Risikoermittlung und in den Therapiestudien gefundenen Ergebnisse in die Praxis setzt die Implementation umfassender

Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Knochendichtemessung voraus. Hierzu gehören alle aus Kapitel C.3 abgeleiteten Schlußfolgerungen wie: Einigung auf ein Verfahren (z.B. DXA), sorgfältige Kalibrierung der Geräte und Schulung der Operatoren zur Optimierung von Richtigkeit und Präzision der Messungen sowie die Erstellung von populationsspezifischen Normbereichen.

2. Die oben gemachten Ausführungen beziehen sich lediglich auf Frauen mit primärer Osteoporose. In den oben angeführten klinischen Studien waren Männer und Personen mit sekundären Osteoporosen in den Studienpopulationen nicht vertreten. Somit kann keine Aussage gemacht werden, ob die Ergebnisse auch auf die männliche Osteoporose übertragbar sind. Einige (nicht randomisierte kontrollierte) Studien deuten eine Übertragbarkeit der Ergebnisse allerdings an (van Staa, 1997; Orme et al., 1994).

3. Die berichteten Frakturraten in den Kohortenstudien ebenso wie in den Therapiestudien beziehen sich auf Wirbelkörperfrakturen. Vor dem Hintergrund der berichteten Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Inzidenz und Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen sind die Ergebnisse der Studien schlecht direkt miteinander zu vergleichen.

Ergebnisse zu dem klinisch relevanteren Outcome "Hüftfraktur" liegen aufgrund der niedrigeren Inzidenz und des späteren Häufigkeitsgipfels nur sehr begrenzt vor.

4. Die Untersuchungsgruppen/Risikogruppen in der Kohortenstudie sind teilweise sehr klein - die errechneten Risiken sind daher nur als Hinweis auf die Größenordnung der vermutlichen Risiken zu betrachten.

5. Die Daten der für unsere Argumentation wesentlichen Kohortenstudie wurden von Ross et al., 1991, an japanisch-hawaiianischen Frauen erhoben - sie sind daher vermutlich nicht direkt übertragbar auf eine kaukasisch-europäische Population. Argumente, die a priori gegen eine Übertragbarkeit sprechen, sind aber auch nicht ersichtlich.

6. Die Therapiestudien sind reine Efficacy-Untersuchungen - damit ergeben sich Probleme mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die alltägliche Versorgungssituation. Die angegebenen NNTs müssen als besonders optimistische Schätzungen gelten. Zum Vergleich seien hier einige NNTs für andere Interventionen angeführt, die aus Ergebnissen von randomisierten kontrollierten Studien errechnet wurden (Tabelle 41).

Tabelle 41: NNTs zur Verhinderung eines ungünstigen Outcomes

Studie	Intervention	Outcome	NNT für 1 Jahr
Mulrow et al., 1994	Hypertonie (90-110 diast.) Alter < 60 Jahre; Therapie mit β -Blocker	Todesfall	835
Mulrow et al., 1994	Hypertonie (90-110 diast.) Alter: 70-80 Jahre; Therapie mit β -Blocker	Todesfall	63
Shepherd et al., 1995	kein Infarkt, Cholesterin 240-300 mg; CSE-Hemmer	Infarkt	245
Antiplatelet Trialists, 1994	nach Infarkt: Acetylsalicylsäure	tödl. Infarkt oder Insult nicht tödlicher Infarkt	63 375

7. Bei der hier beschriebenen Intervention handelt es sich um eine Maßnahme mit tertiärpräventiver bzw. therapeutischer Intention, die selbstverständlich im Kontext des gesamten Umgangs mit dem Problem osteoporotischer Frakturen zu sehen ist. Hier nehmen vor allem primärpräventive Maßnahmen, die einer Erhöhung des peak-bone mass dienen (in der Aufbauphase des Skelettes) bzw. den altersbedingten Abbau verlangsamen, einen hohen Stellenwert ein (vergl. Kap. C.4).

Neben der medikamentösen Erhaltung bzw. Erhöhung der Knochenmasse sollten auch im tertiärpräventiven Kontext extraskelatale Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen bedacht und berücksichtigt werden. Eine Studie, die die Modifikation von Risikofaktoren für Stürze bzw. die Anwendung von sturzprophylaktischen Maßnahmen mit gleichzeitiger Bisphosphonattherapie untersucht, wurde unseres Wissens allerdings noch nicht durchgeführt.

8. Bei den Bisphosphonaten handelt es sich um relativ neue Medikamente. Über Langzeit- und unerwünschte Wirkungen können noch keine sicheren Aussagen gemacht werden. Auch wenn in den Studien keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen berichtet werden, können diese für die Anwendung im klinischen Alltag nicht ausgeschlossen werden. Für Etidronat scheint der Einfluß auf die Knochenqualität noch nicht abschließend geklärt, für Alendronat werden vor allem in Fallberichten gastrointestinale Nebenwirkungen bis hin zur erosiven Ösophagitis berichtet (DeGroen et al., 1996). Das Auftreten derartiger Nebenwirkungen scheint eng mit der Nichtbeachtung der Einnahmeverfahren verbunden zu sein. Vor allem in den höheren Altersgruppen könnten Probleme zu erwarten sein. Derzeit sind klinische relevante Nebenwirkungen quantitativ noch schlecht einzuschätzen. In einem Kongressbeitrag berichten Ettinger et al., 1998, vom Auftreten behandlungsbedürftiger unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen bei einer von 8 mit Alendronat behandelten Frauen. Sollten sich diese Zahlen bestätigen, läßt sich in Analogie zur NNT die NNH (Number Needed to treat to Harm one patient) errechnen. Die Zahl gibt an, bei der Behandlung von wieviel Patienten mit einer ernsthaften Komplikation zu rechnen ist. Die beiden Zahlen sollten im Rahmen einer Therapieentscheidung ge-

geneinander abgewogen werden. Aus den Daten von Ettinger et al., 1998, ist diese Zahl noch nicht zu ermitteln, da in der Erhebung ohne Kontrollen (Patientenunterlagen einer Krankenversicherung) die alendronatinduzierte Rate an gastrointestinalen Problemen nicht von der Inzidenz an gastrointestinalen Ereignissen in der unbehandelten Bevölkerung zu trennen ist.

9. Auch die Anwendung eines Programmes von Osteodensitometrie mit anschließender Behandlung von Patienten mit niedriger Knochendichte ist nur begrenzt wirksam. Einerseits ist die Sensitivität der Osteodensitometrie auch in dieser Gruppe von Patienten eingeschränkt, d.h. es werden auch Patienten Refrakturen erleiden, die keine erniedrigte Knochendichte aufweisen (unabhängige Wirkung der Risikofaktoren Knochendichte und prävalente Fraktur). Andererseits sind mit einer Bisphosphonattherapie nicht alle Refrakturen zu verhindern, sondern nach den Ergebnissen der klinischen Studien etwa die Hälfte und nach den Ergebnissen unserer Schätzungen 5-30%.

10. Bisher liegen nur begrenzt Daten aus dem Bereich Sekundärprävention vor, die belegen, daß die Einnahme von Bisphosphonaten (Alendronat) bei Frauen mit normalen bzw. nur leicht erniedrigten Knochendichtewerten zu *keiner* signifikanten Reduktion von Frakturaten führt (Cummings et al., 1998). Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Frakturpatientinnen ist noch nicht geklärt. Sollte der Nachweis erbracht werden (z.B. aus einer vierarmigen Studie, in der auch Patienten mit unauffälligem Knochendichtebefund randomisiert mit Bisphosphonat bzw. Plazebo behandelt werden), wäre die Strategie "Knochendichtemessung mit anschließender Therapie der Hochrisikogruppe" möglicherweise zu überdenken zugunsten einer Strategie mit Therapie aller Frakturpatienten, unabhängig von der Knochendichte.

C.5.2 Sekundärpräventive Indikation

C.5.2.1 Einführung

Die eben behandelte diagnostische, im Kern tertiärpräventive/therapeutische Indikation der Osteodensitometrie ist in der Literatur der HTA-Berichte, Übersichten und Meta-Analysen bisher wenig behandelt worden.

Um so ausführlicher und kontroverser diskutiert wurden sekundärpräventive Indikationen. Die Sekundärprävention zielt auf die Früherkennung einer Erkrankung in einem gut behandelbaren Stadium. Wir diskutieren die Frage im Lichte der oben entwickelten Argumente: Gibt es eine Indikation zur Osteodensitometrie und nachfolgenden Frühtherapie, wenn bisher keine Fraktur vorgefallen ist, sondern möglicherweise "nur" eine Osteoporose/Osteopenie vorliegt? Nach Logik des Argumentes liegt es nahe, diese Frage vor allem für Personen zu erwägen, die ein - wie immer bestimmtes - erhöhtes Risiko für eine Fraktur erkennen lassen (risikoselektives Screening, z.B. DAGO, 1997).

Phase-IV-Studien, welche die Effektivität eines Screeningprogrammes mit nachfolgender Frühtherapie im Hinblick auf Frakturen als Endpunkt untersuchen, sind bisher nicht verfügbar.

Die Argumentation ist daher wieder schrittweise aufzubauen. Dabei sollen von Anfang an vor allem die Argumente geprüft werden, die bisher gegen osteodensitometrische Screeningprogramme geäußert wurden.

C.5.2.2 Stellungnahmen rezenter HTA-Berichte

Allgemeines Screening

Das Thema wird in drei systematisch erstellten HTA-Berichten behandelt:

Hailey et al., 1996a, und Hailey et al., 1998: Bericht des International Network of Agencies for Technology Assessment in Health Care (INAHTA);

Green et al., 1997: Bericht des British Columbia Office for Health Technology Assessment (BCOHTA);

SBU, 1997: Bericht des schwedischen Büros für Technology Assessment.

Die Qualitätsbeurteilung der Berichte ist im Anhang zu Kapitel C.2 dokumentiert. Alle drei Berichte beruhen ihrerseits auf einer Analyse von vorausgegangenen Literatursynthesen. Die den Berichten zugrunde liegenden Publikationen sind im Anhang zu Kapitel C.5 dokumentiert.

SBU

In Vorbereitung des SBU-Technology Assessments wurden 24 auf Literaturübersichten beruhende Bewertungen der Osteodensitometrie aus 11 Ländern recherchiert. Die Berichte wurden zwischen 1985 und 1995 erstellt, und zwar von öffentlichen bzw. staatlichen Institutionen, wissenschaftlichen Einrichtungen, privaten Non-profit-Organisationen, Fachgesellschaften, Patientenorganisationen und Expertengremien. Adressaten waren gesundheitspolitische Entscheidungsträger, Kostenträger, Leistungserbringer oder Kombinationen der drei. Die Methoden, mit denen die Berichte erstellt wurden, waren sehr heterogen: 4 der 22 Berichte werden als strukturierte Übersichten bzw. Meta-Analyse mit Angabe der Methodik ausgewiesen, 7 weitere Berichte als strukturierte Übersichten ohne Angabe von Methoden. Bei den übrigen Publikationen handelt es sich um narrative Übersichten bzw. um Experten- oder Konsensusberichte. Unter den möglichen Indikationen, die in den Berichten behandelt wurden, nahmen die sekundärpräventiven den größten Raum ein (Screening in der Allgemeinbevölkerung, Screening von postmenopausalen Frauen, Screening von postmenopausalen Frauen mit multiplen Risikofaktoren, Untersuchung von Frauen vor der Entscheidung zur Hormontherapie). Als weitere Indikationen werden genannt: der diagnostische Einsatz (s.o.) und das Monitoring von Pati-

enten entweder zur Verlaufsbeobachtung oder zur Überwachung von knochenwirksamen Therapien.

Unter den 22 Berichten wurde nur für eine Indikation Konsens erreicht - das osteodensitometrische Screening der gesamten Bevölkerung wird in allen Berichten abgelehnt. Alle anderen Indikationen werden von einem Teil der Berichte abgelehnt, von einem anderen Teil befürwortet. Für die Indikationen "Screening von Hochrisikogruppen" und "Therapiemonitoring" sind Ablehnung und Befürwortung in etwa gleich verteilt.

BCOHTA

Ziel des Berichtes vom British Columbia Office for Health Technology (Dez. 1997) war die evidenzgestützte Beurteilung der Nützlichkeit der Osteodensitometrie bei asymptomatischen Frauen im perimenopausalen Alter. Die Literaturrecherche identifizierte 42 Übersichten (HTA-Berichte, systematische Reviews, Meta-Analysen, Konsensuspapiere und Expertengutachten). Der vorgelegte Bericht beruht auf einer Analyse von 10 der gefundenen Berichte, 32 wurden ausgeschlossen. Ausschlußgründe waren unsystematische bzw. nicht dokumentierte Methodik (20 Berichte), Stellungnahmen zu Spezialfragestellungen (4 Berichte) und Unzugänglichkeit (2 Berichte). 6 Berichte, die vor 1990 verfaßt wurden, wurden wegen der fortschreitenden Entwicklung der Osteodensitometrieverfahren und der Fortschritte auf dem Gebiet der Therapie und Prophylaxe der Osteoporose aus der systematischen Übersicht ausgeschlossen.

INAHTA

Ziel des INAHTA-Statements war eine Zusammenfassung des verfügbaren Wissens über die Leistungsfähigkeit der Knochendichtemessung und über die Wirksamkeit von Knochendichtemessung in Kombination mit anschließenden Interventionen bei postmenopausalen Frauen zur Prävention von Frakturen. Das Statement entstand in einem internationalen Kooperationsprojekt von Mitarbeitern aus 7 Einrichtungen für Health Technology Assessment (USA, Spanien 4x, Großbritannien und Schweden). Informationsgrundlage bildeten sieben HTA-Berichte, die in den jeweiligen Einrichtungen bereits erstellt worden waren, ergänzt um Informationen aus zwei australischen Berichten.

Die Ergebnisse des INAHTA-Statements sind inzwischen von 4 weiteren HTA-Institutionen gebilligt und in das eigene Programm integriert worden.

Alle drei Berichte sind mit valider Methodik erstellt worden, so daß wir uns für die folgenden Ausführungen an den Schlußfolgerungen der Publikationen orientieren. Nur an wenigen relevanten Stellen werden die den Berichten zugrunde liegenden Publikationen im Original zitiert.

Alle drei Berichte nehmen nur Stellung zu Screeningprogrammen bei postmenopausalen Frauen. Zuerst wird die Argumentation geprüft, die sich auf ein allgemeines Screening aller postmenopausalen Frauen bezieht, im Anschluß solche Argumente, die sich mit einem Screeningprogramm in vorab zu identifizierenden Risikogruppen befassen.

Als Hauptargument gegen ein osteodensitometrisches Screening wird das Fehlen einer randomisierten kontrollierten Studie zur Wirksamkeit eines Screeningprogrammes mit anschließender Intervention im Hinblick auf die Vermeidung von Frakturen (Phase-IV-Studie) angeführt (BCOHTA, SBU). Dieses Argument muß als weiterhin gültig betrachtet werden, da bis heute keine derartige Studie publiziert ist. Die weitere Diskussion verfolgt daher Einzelkriterien, durch die ein sinnvolles Screeningprogramm charakterisiert ist.

So orientiert sich die Argumentation in den HTA-Berichten zur Sekundärprophylaxe der Osteoporose (Screening) an den WHO-Qualitätskriterien (z.B. Beaglehole, 1997) für Screeningverfahren: Während die erforderlichen Kriterien für die Charakterisierung der Erkrankung (ernsthaft, hohe Prävalenz des präklinischen Stadiums, natürlicher Verlauf bekannt, lange Latenz zwischen ersten Anzeichen und Manifestation) noch von allen als hinlänglich erfüllt akzeptiert werden, ist dies für die Charakterisierung des diagnostischen Verfahrens und der einzuleitenden Frühtherapie nicht mehr der Fall.

1. Für das diagnostische Verfahren werden vor allem die Forderungen nach ausreichend hoher Sensitivität, Spezifität und Zuverlässigkeit als nicht erfüllt angesehen.
2. Bei der einzuleitenden Therapie sind sowohl Effektivität als auch Sicherheit und Akzeptanz Gegenstand der Diskussion.

Zu 1.: Das in den Berichten angeführte Hauptargument gegen die Osteodensitometrie als Screeninginstrument beruht auf ihrer mangelnden Fähigkeit, zuverlässig zwischen Individuen mit hoher und niedriger Frakturgefährdung zu diskriminieren (SBU, BCOHTA). Zielgröße, anhand derer die Wirksamkeit des osteodensitometrischen Screenings beurteilt wird, ist auch in den HTA-Berichten die Fraktur und nicht, wie eigentlich erforderlich, die Fragilität = Knochenbrüchigkeit in Abhängigkeit vom osteodensitometrisch geschätzten Mineralsalzgehalt (vergl. auch Kap. C.3 und C.4). Die Angabe von Testcharakteristika wie Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiver Wert bezieht sich auch in diesen Publikationen auf die Fähigkeit der Osteodensitometrie, Frakturpatienten zu erkennen. Über den Einfluß der Knochendichte und damit der Ergebnisse einer Knochendichtemessung auf die *Frakturgefährdung* ist unter Verwendung des "Pseudo-Goldstandards" Fraktur kaum Aufschluß zu erhalten.

Bei BCOHTA wird die fehlende Diskriminationsfähigkeit der Osteodensitometrie anhand einer Publikation von Law et al., 1991, referiert, in welcher die Verteilung von Knochendichtewerten von Hüftfrakturpatientinnen mit der von altersgematchten Kontrollen verglichen wird. Gepoolte Daten aus 5 Querschnittsuntersuchungen er-

gaben, daß in Messungen mit den derzeit gebräuchlichen Verfahren die Differenz zwischen den beiden Mittelwerten nur 0,5 Standardabweichungen beträgt. Für die Verwendung der Knochendichtemessung als Screeninginstrument leiten die Autoren daraus ab, daß mit einer einmaligen Messung mit einem Cut-off von -1SD unter dem altersentsprechenden Mittel 30% der Frakturpatientinnen erfaßt und 70% verpaßt würden. Gleichzeitig würden ca. 15% der Frauen ohne Fraktur als gefährdet eingestuft.

Eine derartige Argumentation läßt einen wichtigen Aspekt außer Acht: Das oben angeführte Argument hat, wenn überhaupt, nur Gültigkeit, falls die Osteodensitometrie als Verfahren zur Diagnostik von Frakturen bzw. zur Feststellung des *aktuellen* Frakturrisikos eingesetzt würde. Der Vergleich von Knochendichtewerten von Patienten mit Frakturen mit denen von Personen ohne Frakturen stellt eine Momentaufnahme dar und erlaubt keinen Rückschluß auf in Zukunft zu erwartende Frakturen bzw. die Fragilität der Knochen. Ein Screeningverfahren zielt im Gegensatz dazu auf die Erkennung von gefährdeten Personen in einem präklinischen Stadium, um sie einer geeigneten Therapie zuzuführen, bevor sich ein Krankheitsbild manifestiert. Die Ableitungen "Implikationen für das Screening" aus den oben präsentierten Daten - die im Bericht von BCOHTA übernommen werden - müssen somit als problematisch angesehen werden.

In den Berichten von INAHTA und SBU wird versucht, diesem Problem gerecht zu werden, indem für die Einschätzung des zukünftigen Frakturrisikos die aus prospektiven Kohortenstudien ermittelten relativen Risiken für Frakturen pro Standardabweichung der Knochendichte vom altersentsprechenden Mittel zugrunde gelegt werden (vergl. Kap. C.4.1). Aufbauend auf diese Risikoeinschätzung werden anhand unterschiedlicher hypothetischer Szenarien Modellrechnungen vorgenommen, um die Testcharakteristika der Osteodensitometrie als Screeninginstrument zu bewerten.

INAHTA:

Zur Abschätzung der Testcharakteristika der Osteodensitometrie im Hinblick auf die Vorhersage von Hüftfrakturen gehen die Autoren von folgenden Annahmen aus:

hypothetische Kohorte von 10000 postmenopausalen Frauen;

Lebenszeitrisiko für Hüftfraktur bei Frauen > 50 Jahre = 15%;

Gaußsche Normalverteilung der Knochendichtewerte in der Population;

relatives Risiko für Hüftfraktur = 2,6 pro 1 SD Differenz in der Knochendichte;

Logistische Risikoverteilung.

Hieraus errechnen sich bei Annahme eines Cut-offs von -1 SD unter dem altersentsprechenden Mittel folgende Testcharakteristika für die Vorhersage von Frakturen im verbleibenden Lebensabschnitt (Marshall et al., 1996):

Sensitivität: 38%

Spezifität: 88%

Positiv prädiktiver Wert: 36%

Bei Annahme eines Cut-offs von -2 SD unter dem altersentsprechenden Mittel ergeben sich:

Sensitivität: 9%

Spezifität: 99%

positiv prädiktiver Wert: 56%

Einschränkend zu ihren Berechnungen merken die Autoren an, daß die Kohortenstudien, die zur Ermittlung der relativen Risiken herangezogen wurden, nur auf eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 5,8 Jahren zurückblicken konnten. Die Zulässigkeit einer Extrapolation der Ergebnisse auf wesentlich längere Zeiträume sei noch nicht geklärt. Außerdem wird auf den mit zunehmendem Lebensalter abnehmenden Stellenwert der Knochendichte als Risikofaktor für Frakturen verwiesen, der die Wertigkeit der Knochendichtemessung weiter relativiert.

SBU

SBU errechnet modellhaft die Testcharakteristika der Knochendichtemessung zur Vorhersage von Hüftfrakturen für zwei hypothetische Kohorten. Folgende Ausgangsannahmen werden den Berechnungen zugrunde gelegt:

Hypothetische Kohorten von 100000 postmenopausalen Frauen; 10 Jahre Nachbeobachtung.

Gaußsche Normalverteilung der Knochendichtewerte in der Population;

relatives Risiko für Hüftfraktur = 2,6 pro 1 SD Differenz in der Knochendichte;

Logistische Risikoverteilung;

Cut-off: -1 SD unter dem altersentsprechenden Mittel.

Für eine Kohorte mit einem 10-Jahres-Frakturrisiko von 3% errechnen sich für die Vorhersage von Hüftfrakturen:

Sensitivität: 40%

Spezifität: 85%

positiv prädiktiver Wert: 8%

Für eine hypothetische Kohorte mit einem 10-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen von 30% ergeben sich:

Sensitivität: 40%

Spezifität: 94%

positiv prädiktiver Wert: 75%

Von den Autoren der drei HTA-Berichte wird übereinstimmend geschlußfolgert, daß die Osteodensitometrie aufgrund ihrer schlechten Testcharakteristika kein geeignetes Screeningverfahren ist für eine Population mit insgesamt niedrigem Frakturrisiko (alle postmenopausalen Frauen) (INAHTA, SBU, BCOHTA).

SBU zieht aus seinen Modellrechnungen weiterhin die Schlußfolgerung, daß, wenn ein osteodensitometrisches Screening angeboten würde, am ehesten in einer Population mit erhöhtem Frakturrisiko (hohe Inzidenz) ein Informationsgewinn erzielbar wäre, obwohl auch dort nur eine Sensitivität von 40% erwartet werden kann.

Zu 2.: Bei ihrer Diskussion der Interventionsmöglichkeiten stellen die HTA-Berichte von SBU, BCOHTA und INAHTA den Mangel an verfügbarer Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien in den Vordergrund. Dies gilt vor allem für solche Studien, die belegen, daß eine Intervention zur Erhöhung der Knochendichte Frakturrisiken senken kann. Insbesondere wird das Argument angeführt, daß die Wirksamkeit einer postmenopausalen Hormonersatztherapie zur Verhinderung von Frakturen im hohen Alter nicht belegt sei. Bei Fehlen von randomisierten kontrollierten Studien, die diese Fragestellung direkt beantworten könnten, wird auf Studien verwiesen, welche ein Sistieren des Knochendichteerhaltes nach Absetzen der Hormonersatztherapie zeigen. Zur Verhinderung von Frakturen im hohen Alter müßte die Therapie entweder erst im höheren Alter begonnen oder bei früherem Beginn lebenslang fortgesetzt werden (Sampietro-Colom, 1996; vergl. auch Kapitel C.4.4). Diese Einschätzung ist inzwischen durch neuere Untersuchungen bestätigt (Schneider et al., 1997) und auch für das Outcome "Hüftfraktur" belegt (Michaelsson et al., 1998).

Vom BCOHTA wird die Berücksichtigung von Informationen aus Studien, die Therapieerfolge anhand von Knochendichtemessungen beurteilen, mit großer Zurückhaltung gehandhabt. Argument ist hier, daß eine Zunahme der Knochendichte unter Therapie nicht immer mit einem niedrigeren Frakturrisiko korreliert; verwiesen wird auf die Fluoridstudien von Riggs et al., 1990 (vergl. auch Kapitel C.5.1).

Andere Organisationen argumentieren, daß bei Fehlen von Klasse-I-Evidenz für die Wirksamkeit von Therapien auf das klinisch relevante Outcome auf Studien tieferer Evidenzstufen zurückgegriffen werden muß bzw. auf Untersuchungen, die mit Surrogatoutcomes arbeiten. Obwohl es gute Evidenz (RCTs) gibt, daß HRT und Kalzitonin in der Lage sind, während der Therapiedauer die Knochenmasse zu erhalten, muß doch festgehalten werden, daß der Effekt nach Absetzen der Therapie rasch ab-

klingt. Ergebnisse von observationellen Studien und RCTs niedriger methodischer Qualität (fair evidence) deuten allerdings auf eine Wirksamkeit der Therapien im Hinblick auf die Prävention von Frakturen hin (INAHTA). Da sich die Argumentation in allen HTA-Berichten auf die mögliche Vermeidung von Frakturen im höheren Alter, hier besonders auf die Hüftfrakturen, konzentriert, wird ein vermutlich erzielbarer Nettogewinn an vermiedenen Frakturen (diejenigen, die während der Therapiedauer aufgetreten wären) nicht diskutiert (vergl. Kap. C.4.4).

Keiner der drei Berichte nimmt Bezug auf die Verwendung von Bisphosphonaten zur sekundären Prävention der Osteoporose - vermutlich weil die Medikamente sich zur Zeit der Entstehung der Berichte noch in der klinischen Erprobung (Alendronat) befanden bzw. weil noch zu wenig auswertbare klinische Studien vorlagen (Etidronat).

Mehrere Institutionen nahmen unter sehr unterschiedlichen Ausgangsannahmen Computersimulationen bzw. Modellrechnungen zur Abschätzung des "population impact" eines Screeningprogrammes vor. Alle Schätzungen wurden für die Gruppe postmenopausaler Frauen, für die Hormonersatztherapie als mögliche Intervention und für vermiedene Hüftfrakturen als relevantes Outcome vorgenommen. Tabelle 42 gibt nur die Ergebnisse. Ein ausführlicher Review der Modelle findet sich bei BCOHTA, 1997.

Tabelle 42: Schätzungen zur Effektivität eines BMD-Screeningprogrammes; nach BCOHTA, 1997

Quelle	Ergebnis: verhinderbare Hüftfrakturen in % aller zu erwartenden Hüftfrakturen
Garton et al., 1997	4-18%
INHATA, 1996	0,9 - 6,7 %
University of Newcastle Osteoporosis Study Group, Australia, 1995	8,7 % für das Alter < 80 Jahre
OTA, 1995	1-6%
Effective Health Care, 1992	0,34-3,9%
Torgerson & Reid, 1993	10,5%

Allgemein wird angemerkt, daß die Qualität von "population impact"-Modellen abhängig ist von der Qualität des Inputs. Kleine Änderungen unter den Ausgangsannahmen führen zu großen Unterschieden in den Ergebnissen (0,34 - 18%). Die Autoren des Reviews weisen darauf hin, daß die Modellrechnung von Garton et al., 1997, nicht die erforderlichen Angaben für eine kritische Bewertung enthält. Daher sei die Schätzung von 18% präventierbarer Frakturen als nicht nachvollziehbar zu interpretieren. Vor allem auch aufgrund der Ergebnisse ihrer Modellrechnungen halten die Berichte ein osteodensitometrisches Screening von symptomlosen postmenopausalen Frauen unter den derzeit gegebenen Bedingungen nicht für sinnvoll. Eine andere Entscheidung könnte nur bei einschneidender Verbesserung der Meßverfahren in Erwägung gezogen werden (SBU).

Kommentar:

Auf eigene Abschätzungen des "population impact" eines Screeningprogrammes für alle postmenopausalen Frauen kann zum derzeitigen Zeitpunkt verzichtet werden, da sich seit der Zusammenstellung des Reviews von BCOHTA keine relevanten quantitativen Änderungen der Risikoeinschätzung bzw. des erreichbaren Interventionserfolges ergeben haben. Es sind daher keine Ergebnisse zu erwarten, die sich wesentlich von denen im Review unterscheiden.

Bei einem Verzicht auf ein Screeningangebot an alle postmenopausalen Frauen sollten jedoch folgende Punkte nicht außer Acht gelassen werden:

Ausnutzung der verfügbaren Maßnahmen zur Primärprävention ohne vorangegangene BMD-Messung.

Weiterentwicklung der diagnostischen Verfahren mit der Zielsetzung Erkennung/Vorhersage von Fragilität statt Frakturen (Verbesserung der Risikoeinschätzung).

Kenntnisnahme von Ergebnissen aus therapeutischen Studien, vor allem hinsichtlich von Langzeiteffekten (Verbesserung der erreichbaren Outcomes).

Selektives Screening:

In den Berichten von BCOHTA und SBU wird im Zusammenhang mit selektivem Screening folgendermaßen argumentiert: Es sei anhand klinischer Parameter nicht möglich, eine Gruppe mit erhöhtem Frakturrisiko zu identifizieren, bei der die Kenntnis des BMD-Wertes ein verändertes Patientenmanagement nach sich ziehen würde. Insbesondere wird hier auf die Ergebnisse der Arbeit von Cummings et al., 1995 verwiesen. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurde versucht, Risikofaktoren für Hüftfrakturen bei Frauen > 65 Jahren zu identifizieren. Für eine Reihe von Faktoren (Alter, mütterliche Hüftfraktur, Gewichtsabnahme, selbstwahrgenommener schlechter Gesundheitszustand, Hyperthyreose, Diazepin-, Antikonvulsivagebrauch, hoher Koffeinkonsum, fehlende körperliche Betätigung, selbständiges Aufrichten aus einem Stuhl, beeinträchtigt Kontrast- und Tiefensehen, Ruhepuls über 80, postmenopausale Frakturanamnese, erniedrigte Knochendichte) wurde in multivariaten Modellen ein unabhängig erhöhtes relatives Risiko für Hüftfrakturen nachgewiesen. Die relativen Risiken für die einzelnen Faktoren waren allerdings nur mäßig hoch (zwischen 1,2 und 2). Deutliche Erhöhungen der Hüftfrakturraten waren nur zu verzeichnen, wenn mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vorlagen: In der Gruppe von Frauen mit mehr als 5 Risikofaktoren betrug die Rate an Hüftfrakturen 19/1000 Personenjahre im Gegensatz zu der Gruppe mit ≤ 2 Risikofaktoren, in der eine Hüftfrakturrate von 1,1/1000 Jahren gemessen wurde. Aufgrund dieser Befunde wird die systematische Entwicklung eines Instrumentes (vergl. "Ottawa foot and ankle rules" McBride, 1997; "PORT-prediction rules for community acquired pneumonia" Fine et al., 1997)

zur Einschätzung der Prognose anhand klinischer Risikofaktoren vorgeschlagen (BCOHTA, 1997). Die Berichte von SBU und INAHTA schließen sich diesen Schlußfolgerungen an.

Vor diesem Hintergrund wird ein selektives Screening von asymptomatischen Frauen nach Zuordnung zu einem besonderen Risikoprofil in den Berichten derzeit noch nicht befürwortet.

Der INAHTA-Bericht weist auf einen möglichen Nutzen und die Notwendigkeit zur Überprüfung einer Screeningintervention bei Frauen im höheren Alter hin. Bei SBU wird auf die in Modellrechnungen ermittelten besseren Testcharakteristika der Osteodensitometrie in Hochrisikogruppen (s. o.) verwiesen, ohne daß daraus eine Empfehlung abgeleitet wird.

Folgende Indikationen für eine Osteodensitometrie werden von den Berichten zugelassen, ohne daß die Evidenz für diese Indikationen von den Autoren weiter dargestellt und diskutiert wird:

SBU:

Patienten mit Primärerkrankungen, die zur Osteoporose disponieren, und Patienten mit prävalenten Wirbelfrakturen (vergl. Kap C.5.1).

Patienten, die mit knochenwirksamen Medikamenten behandelt werden (z.B. Kortikosteroide).

Zur Therapiekontrolle (in Abständen von 2 Jahren - und unter kontrollierten Bedingungen).

Zu wissenschaftlichen Zwecken.

BCOHTA/INAHTA:

Die Fragestellung der BCOHTA- und INAHTA-Berichte ist nur auf die Anwendung bei asymptomatischen Frauen beschränkt. Zu anderen Indikationen wird nicht Stellung genommen.

Wir denken, daß insbesondere vor dem Hintergrund neuer Therapiemöglichkeiten (mit Bisphosphonaten) einige Indikationen für das selektive Screening noch einmal überdacht werden müssen. Hier waren vor allem die Indikationen "Alter" und "multiple Risikofaktoren" zu erwägen. Beide sind in mehreren Arbeiten als relevante Prädiktoren für Frakturen identifiziert worden (Cummings et al., 1995b; DeLaet et al., 1997).

Unsere Analyse soll - wie auch bei der Prüfung der tertiärpräventiven Indikation - mit der Fragestellung beginnen, ob für asymptomatische Patienten mit einer bestimmten Risikofaktorkonstellation durch die Osteodensitometrie eine Untergruppe identifiziert

werden kann, deren besonders hohes Frakturrisiko durch eine Intervention zur Anhebung der Knochendichte gesenkt werden kann.

C.5.2.3 Indikation "Alter"

Risikoeinschätzung:

Der Zusammenhang von niedriger Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko ist anhand von prospektiven Untersuchungen belegt. Marshall et al., 1996, fassen diese Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammen. Danach ergibt sich für Personen, deren Knochendichte um 1 Standardabweichung niedriger liegt als der altersentsprechende Mittelwert, ein relatives Risiko für Frakturen von 1,5 (95% CI 1,4-1,6). Dies gilt für alle Meßorte, mit zwei Ausnahmen: die relativen Risiken für Frakturen von Femur oder Wirbelkörper liegen bei Messungen an der jeweiligen Lokalisation bei 2,6 (95% CI 2,0-3,5) bzw. 2,3 (95% CI 1,9-2,8).

(Zum Vergleich: das relative Risiko für einen Schlaganfall bei einem diastolischen Blutdruck von einer Standardabweichung über dem Mittel liegt altersabhängig zwischen 2,2 und 1,3; das relative Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei Cholesterinwerten im Bereich einer Standardabweichung über dem Mittel liegt zwischen 1,5 und 1,2.)

Mehrere Kriterien werden angeführt, um Frakturen als osteoporoseassoziiert einzuordnen. Hierzu gehören das Alter allgemein, aber insbesondere weibliches Geschlecht und Alter über 50 Jahre, niedrige Traumastärke (Fall aus Stehhöhe oder weniger) und eine niedrige Knochendichte (vergl. z.B. Seeley et al., 1991; Wildner et al., 1996). Zu den Frakturtypen, die am ehesten so charakterisierbar sind, gehören Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und Frakturen des Handgelenkes. Wenn sich die Inzidenzen auch regional unterscheiden (Bacon et al., 1996), so weisen populationsbezogene Studien (z.B. Melton, 1996; Cöster et al., 1994; DeLaet et al., 1997;) einen deutlichen Zusammenhang mit dem Lebensalter nach: Jenseits des 50. Lebensjahres läßt sich ein exponentieller Anstieg der Frakturinzidenz beobachten.

Die WHO-Definition verwendet den T-Score (Standardabweichungen vom Mittel der Werte junger gesunder Frauen) zur Beschreibung der Osteoporose bei Frauen. Anhand des T-Scores werden vier diagnostische Kategorien unterschieden: Normal (T-Score 0 bis -1), Osteopenie (T-Score -1 bis -2,5), Osteoporose (T-Score < -2,5) und manifeste Osteoporose (T-Score < -2,5, zusätzlich eine oder mehrere Fragilitätsfrakturen) (vergl. auch Kapitel C4, Tabelle 11).

Hiernach müssen in Abhängigkeit vom Alter steigende Anteile von Frauen als osteoporotisch bzw. osteopenisch charakterisiert werden.

Intervention:

Randomisierte kontrollierte Therapiestudien (Klasse-I-Evidenz), die die Reduktion von Frakturraten in Abhängigkeit von einer Steigerung der Knochendichte zeigen, sind nur für Alendronat verfügbar.

Die oben schon angeführte Studie von Liberman et al., 1995, schließt postmenopausale Frauen (mittleres Alter 60 Jahre) ein, die eine Knochendichte von -2,5 SD unter dem Mittel gesunder junger Frauen aufweisen. Das Risiko für inzidente Wirbelkörperfrakturen innerhalb von 3 Jahren betrug in der Gruppe ohne prävalente Frakturen 2%. Durch Therapie mit Alendronat wird das Risiko auf 1% gesenkt, d.h. die Alendronattherapie bewirkt hier eine Reduktion des Frakturrisikos um die Hälfte.

Cummings et al., 1998, berichten Ergebnisse des Studienarmes ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen (4432 Frauen; mittleres Alter 67,6 Jahre; mindestens zwei Jahre postmenopausal) des randomisierten "Fracture Intervention Trials" (vergl. Black et al., 1993). Einschlusskriterien für die Studie war eine Ausgangsknochendichte mit einem T-Score von < -2 SD unter dem Normalwert junger gesunder Frauen. Ein Abgleich der Werte mit den Daten aus dem dritten "National Health and Nutritional Examination Survey" (Looker et al., 1995) ergab jedoch, daß dieser angenommene Wert tatsächlich einem T-Score von -1,6 entsprach. In der Studie waren somit ca. 30% der Frauen nach WHO-Definition nur als osteopenisch, nicht als osteoporotisch zu bezeichnen. Qualitätssicherungsmaßnahmen der Knochendichtemessungen und Dosierung der Alendronatmedikation entsprachen den bei Black et al., 1993, gemachten Angaben. Primärer Studienendpunkt war das Auftreten von klinisch manifesten Frakturen (ohne pathologische Frakturen, ohne Frakturen mit adäquatem Trauma), Auswertungen wurden weiterhin für radiologisch nachgewiesene vertebrale Frakturen und einzelne Frakturtypen vorgenommen. Tabelle 43 zeigt die Hauptergebnisse. Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen wurden in den Gruppen nicht nachgewiesen.

Tabelle 43: Frakturraten und relative Risiken unter Alendronat im Vergleich zu Plazebo bei Frauen ohne prävalente Wirbelfrakturen (nach Cummings et al., 1998)

Frakturtyp	Anzahl (%) Frauen mit ≥ 1 Fraktur pro Typ		Relatives Risiko (95% CI)
	Plazebogruppe	Alendronatgruppe	
Alle "klinischen"*	312 (14,1)	272 (12,3)	0,86 (0,73-1,01)
Alle nicht-vertebralen	294 (13,3)	261 (11,8)	0,88 (0,74-1,04)
Hüfte	24 (1,1)	19 (0,9)	0,79 (0,43-1,44)
Handgelenk	70 (3,2)	83 (3,7)	1,19 (0,87-1,64)
Andere "klinische"***	227 (10,2)	182 (8,2)	0,79 (0,65-0,96)
≥ 1 vertebrale Fraktur***	78 (3,2)	43 (2,1)	0,56 (0,39-0,80)
≥ 2 vertebrale Frakturen	10 (0,5)	4 (0,2)	0,40 (0,13-1,24)

*inklusive klinisch manifeste vertebrale Frakturen; ** ohne Hüft-, Handgelenks- und Wirbelfrakturen;

*** nur radiologisch nachgewiesene Frakturen

Eine vorab geplante Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Terzilen der Ausgangsknochendichte, konnte nachweisen, daß nur in der niedrigsten Terzile der Knochendichte (T-Score < -2,5: entspricht der WHO-Definition der Osteoporose) eine signifikante Reduktion von Frakturraten (alle klinischen Frakturen, vertebrale Frakturen) erreicht werden konnte (Tabelle 44). In dieser Studie scheint die Schwelle für einen meßbaren Behandlungserfolg bei T-Score < -2,5 am Schenkelhals bzw. an der LWS (Zahlen nicht gezeigt) zu liegen. Die Autoren weisen in ihrer Diskussion jedoch darauf hin, daß das Studiendesign primär nicht auf die Ermittlung eines therapeutischen "Schwellenwertes" ausgelegt war, die Ergebnisse somit noch bestätigt werden müssen.

Tabelle 44: Klinisch manifeste Frakturen und relative Risiken unter Alendronat im Vergleich zu Placebo Abhängigkeit von der Ausgangsknochendichte (nach Cummings et al., 1998)

BMD Schenkelhals (T-Score)	Placebogruppe	Alendronatgruppe	Relatives Risiko (95% CI)
	Alle "klinischen Frakturen" *		
< -2,5	159 (19,6)	107 (13,1)	0,50 (0,31-0,82)
-2,5 bis -2,0	87 (12,3)	92 (12,7)	0,54 (0,28-1,04)
-2,0 bis -1,6	66 (9,5)	73 (10,9)	0,82 (0,33-2,07)
	Radiologisch nachgewiesene vertebrale Frakturen		
< -2,5	44 (5,8)	22 (2,9)	0,50 (0,31-0,82)
-2,5 bis -2,0	24 (3,6)	13 (1,9)	0,54 (0,28-1,04)
-2,0 bis -1,6	10 (1,5)	8 (1,3)	0,82 (0,33-2,07)

*inkl. klinisch manifeste vertebrale Frakturen

Die populationsbezogene EVOS-Studie hat eine jährliche Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen in der Altersgruppe 50-79 Jahre von 1% geschätzt. Berücksichtigt man die Tatsache, daß die EVOS-Stichprobe zur Hälfte aus Männern bestand, die Studienteilnehmer bei Liberman und Cummings nur aus Frauen, so scheinen die angeführten Risiken zumindest größenordnungsmäßig nachvollziehbar.

Einen Anhalt für die Risikoreduktion für nicht-vertebrale Frakturen von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gibt die Meta-Analyse von Karpf et. al., 1997. Hier werden die Ergebnisse von 5 Alendronatstudien gepoolt, um eine Aussage zur Reduktion des Risikos für periphere Frakturen machen zu können. Alle eingeschlossenen Primärstudien erfaßten postmenopausale Frauen im Alter von 42-85 Jahren mit manifester Osteoporose. Osteoporose wurde als T-Score < -2,5 definiert. Die Placebogruppe enthielt 590 Frauen, die Alendronatgruppe 1012 Frauen. Der Anteil der Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen betrug in den Placebogruppen 19%, in den Alendronatgruppen 22%. Die kumulative Inzidenz über drei Jahre für periphere Frakturen betrug in der Placebogruppe 12,6%, in der Alendronatgruppe 9%. Dies entspricht einem relativen Risiko unter Alendronattherapie von 0,71 (95% CI 0,50-0,99). Die Ergebnisse sollten nur als Anhalte gewertet werden, da in der Studienpopulation ca. 20% Frauen (in Verum- und Placebogruppe gleich verteilt) mit prävalenten Frakturen enthalten waren, deren Frakturrisiko bekanntermaßen (vergl. Kap.

C.5.1) höher liegt als bei Frauen mit gleicher Knochendichte, aber ohne prävalente Frakturen.

Bone et al., 1997, untersuchten in einer randomisierten kontrollierten Studie über 24 Monate die Wirksamkeit von Alendronat in unterschiedlicher Dosierung (1, 2,5 und 5 mg /die) im Vergleich zu Plazebo. Die eingeschlossenen Frauen n = 359 hatten zu Beginn der Studie eine Knochendichte von < -2SD im Vergleich zu jungen gesunden Frauen. Das mittlere Alter betrug 71 Jahre (60-85; so stratifiziert, daß ca. 2/3 der Frauen der Altersgruppe 70-85 Jahre angehörten). Der Anteil von Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen (höchstens 1) betrug in allen Gruppen ca. 37%. Nach 2 Jahren war in den Alendronatgruppen eine Reduktion der peripheren Frakturaten im Vergleich zur Plazebogruppe nachzuweisen. Sie betragen 10,4/100 Patientenjahre in der Plazebogruppe, 11,3/100 Patientenjahre in der 1 mg Gruppe, 6,1 und 5,9 in den 2,5 mg und 5 mg Gruppen. Die absoluten Risiken betragen 17,6% (Plazebo), 17,4% für 1 mg, 10,1% für 2,5 mg und 9,7% für 5 mg. (1 mg/die Alendronat wurde in dieser Studie als "no clinical effect dose" bezeichnet.) Die Ergebnisse entsprechen einem relativen Risiko unter Alendronattherapie von 0,56 und sind somit mit den oben angeführten Studien vergleichbar. Die höheren absoluten Risiken sind wohl überwiegend auf das wesentlich höhere Alter der Patientinnen dieser Studie zurückzuführen.

Auch für die sekundärpräventive Indikation wird in einigen Studien zur Dokumentation des Therapieerfolges über das Surrogatoutcome "Knochendichte" berichtet. Eingeschlossen waren hier postmenopausale Frauen mit Osteoporose/-penie (T-Score \leq -2), ohne prävalente Frakturen. Die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Evidenz-Klasse I) werden in Tabelle 45 gezeigt.

Tabelle 45: Klasse-I-Evidenz: Veränderungen der BMD unter Alendronattherapie zur Sekundärprophylaxe; k.A. = keine Angabe

Studie	Gruppe	Technik	Einheiten:	BMD LWS	BMD Schenkelhals
Rossini et al., 1994 Buffo et al., 1996	Alendronat 20 mg	?	% Veränderung gg. Ausgangswert (6 Mon. Therapie)	6 Mon.: + 3,7% 12 Mon.: +4,6% 18 Mon.: + 4,7%	k.A.
	Plazebo			18 Mon.: stat. signifikante Abnahme	k.A.
Chesnut et al., 1995	Plazebo (Pl.) /24 Mon.	DXA	% Veränderung gg. Ausgangswert (24 Mon.)	- 2,53%	ganze Hüfte: - 2,21%
	Alendronat: 5mg/die/24 Mon.			+ 6,3%	+ 2,45%
	10 mg/die/24 Mon.			+ 6,19%	+ 4,13%
	20 mg/die/12 Mon + Pl./12 Mon.			+ 5,28%	+ 1,82%
	40 mg/die/12 Mon. + Pl./12 Mon.			+ 5,17%	+ 2,26%
	40 mg/die/12 Mon. + Al. 2,5mg/die/12 Mon.			+ 3,35%	+ 1,60%
Stock et al., 1997	Nachbeobachtung der Gruppen von Chesnut et al., 1995, für 1 Jahr nach Therapieende			kein akzelerierter BMD-Verlust nach Absetzen	kein akzelerierter BMD-Verlust nach Absetzen
Cummings et al., 1998	5 und 10 mg Alendronat zusammengefaßt		% Änderung im Vergleich zu Plazebo	+ 6,8%	+ 4,8%

Weitere Studien, die von einer sekundärpräventiven Zielsetzung ausgehen (Behandlung von bisher asymptomatischen osteopenischen/osteoporotischen Frauen), schließen aufgrund der Tatsache, daß ca. 2 Drittel der Wirbelfrakturen ohne klinische Manifestation einhergehen (Cooper, 1994), einen Teil Patientinnen mit prävalenten Frakturen ein. Die Größe dieses Anteils wird in den Arbeiten teils anhand einer radiologischen Eingangsuntersuchung ermittelt bzw. teils bleibt sie unbekannt. Obwohl die Medikation in diesen Arbeiten somit bei einem Teil der Patientinnen strenggenommen mit therapeutischer bzw. tertiärpräventiver Intention verabreicht wird, sollen die Ergebnisse doch nicht unbeachtet bleiben. Auch ein Screeningprogramm von asymptomatischen Frauen einer bestimmten Altersgruppe würde einen Teil Patientinnen mit prävalenten, klinisch nicht auffällig gewordenen Wirbelfrakturen einschließen.

Die Größenordnung der Alendronatwirkung in Studien mit einem (unbekannten) Anteil an Frauen mit prävalenten Frakturen ist in Tabelle 46 dargestellt.

Tabelle 46: Klasse-I-Evidenz: Veränderungen der BMD unter Alendronattherapie (in den Studienpopulationen sind Frauen mit prävalenten Frakturen enthalten); * aus Graphik abgelesen

Studie	Gruppe	Technik	Einheiten	BMD LWS	BMD Schenkelhals
Adami et al., 1993	Alendronat 10 mg Alendronat 20 mg	DXA	% Veränderung relativ zur Placebogruppe (1 Jahr)	+ 4,7% + 6,1%	+ 3,1% + 3,1%
Adami et al., 1995	Alendronat 10 mg Alendronat 20 mg	DXA	% Veränderung relativ zur Placebogruppe (2 Jahre)	+ 5,2% + 7,2%	+ 3,8% + 4,6%
Liberman et al., 1995	Alendronat 10 mg Placebo	DXA	% Unterschied zu Placebo Veränderung gg. Ausgangswert	+ 8,8% ca. - 0,8%*	+ 5,9% ca. - 1,5%*
Bone et al., 1997	Placebo	DXA	Veränderung gg. Ausgangswert (2 Jahre)	0,56%	- 1,51%
	Alendronat 1 mg			1,21%	- 0,30%
	Alendronat 2,5 mg			4,10%	- 0,01%
	Alendronat 5 mg			6,23%	-1,89%

Für die Wirksamkeit einer Etidronattherapie mit sekundärpräventiver Intention sind lediglich die Ergebnisse einer randomisierten placebokontrollierten Studien verfügbar (Tobias et al, 1997). Die Arbeit wurde allerdings nur als Leserbrief publiziert. In die Studie eingeschlossen waren 46 Frauen im mittleren Alter von 49,5 Jahren (im Mittel 3,7 Jahre postmenopausal). Die Ausgangsknochendichte lag unterhalb der 25. Perzentile der altersentsprechenden Referenzpopulation. Die Frauen wurden nach Randomisierung entweder mit einem zyklischen Etidronatregime oder Placebo behandelt. Im Vergleich zu den Ausgangswerten wurde in der Verumgruppe ein statistisch nicht signifikanter Anstieg (0,5%) der lumbalen Knochendichte gemessen. Demgegenüber wies die Placebogruppe einen Rückgang um -2,2% auf. Am Schenkelhals und am Trochanter wurden Differenzen von +2,1% bzw. +1,9% zugunsten der Verumgruppe gemessen. Diese Ergebnisse sind als Anhalt zu betrachten, da die Art der Publikation (Leserbrief) eine vollständige kritische Bewertung der Studienqualität verhindert.

Eine offene randomisierte kontrollierte Studie (Montessori et al., 1997) schloß 80 postmenopausale Frauen im Alter zwischen 45 und 73 Jahren (Median 63,3 Jahre) ein. Einschlusskriterium war weiterhin eine erniedrigte Knochendichte (Z-Score unter -1SD). Die Interventionsgruppe wurde über drei Jahre mit zyklisch verabreichtem Etidronat, die Kontrollgruppe mit 500 mg/die Kalzium behandelt. In der Verumgruppe waren die Frauen anhand ihrer Ausgangsknochendichte folgenden WHO-Diagnosegruppen zuzuordnen: Osteopenie (T-Score < -1 > -2,5) n = 5; Osteoporose (T-Score < -2,5) n = 26; schwere Osteoporose (T-Score < -2,5 + prävalente Wirbel-

frakturen) $n = 9$. In der Kontrollgruppe betragen die entsprechenden Häufigkeiten $n = 6, 20$ und 13 . Eine statistische Auswertung für Frakturnraten konnte wegen der geringen Anzahl von inzidenten Frakturen (keine in der Verumgruppe, 6 in der Kontrollgruppe) nicht vorgenommen werden. Die Veränderungen der Knochendichte sind in Tabelle 47 dargestellt.

Tabelle 47: Klasse-Ib-Evidenz: Veränderungen der BMD unter zyklischer Etidronattherapie (in den Studienpopulationen sind Frauen mit prävalenten Frakturen enthalten)

Studie	Gruppe	Technik	Einheiten	BMD LWS	BMD Schenkelhals
Montessori et al., 1997	Etidronat	DXA	% Abweichung vom Ausgangswert (3 Jahre)	+ 5,67%	+ 1,44%
	Kalzium			- 0,85%	- 2,97%

Die Ergebnisse sind denen der Studien von Watts et al., 1990, und Harris et al., 1993, vergleichbar, in welchen zyklisch verabreichtes Etidronat zur Therapie der manifesten Osteoporose eingesetzt wurde. Der etwas deutlichere Anstieg der Knochendichte in dieser Arbeit (LWS +5,67% vs. +4,97% bei Harris et al. und Schenkelhals +1,44% vs. +1,1% bei Harris et al.) wird auf das jüngere durchschnittliche Alter (62,5 vs. 68,5 Jahre) und den kürzeren Abstand zur Menopause (15,1 vs. 21,3 Jahre) in der vorliegenden Arbeit zurückgeführt. Die Autoren schlagen vor, die Ergebnisse in einer großangelegten Doppelblindstudie zu bestätigen. Die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie (Silberstein et al., 1992), in welcher die Wirksamkeit eines ADFR-Schemas (Activation Depression Eree Repeat vergl. Kap. C.4.4) mit Etidronat als osteoklastenhemmendes Agens in einer Gruppe osteoporotischer (T-Score < -2) Frauen im Vergleich zu reiner Kalziumbehandlung ermittelt wurde, weisen ebenfalls auf positive Effekte von Etidronat hin. Die Wirksamkeit zeigt sich in einer Erhöhung der Knochendichte und einer niedrigeren Rate an inzidenten Wirbelfrakturen. Aufgrund methodischer Probleme des Studiendesigns sollten die Ergebnisse allerdings nur als Hinweis gewertet und hier nicht weiter dargestellt werden. Hinweise für eine Wirksamkeit von Etidronat zur Senkung der Frakturnrate unter Praxisbedingungen lassen sich der Arbeit von van Staa et al., 1997, entnehmen. Frakturnraten von Patienten mit vertebraler Osteoporose und Etidronattherapie wurden mit denen einer Kontrollgruppe gleicher Diagnose, aber ohne Etidronattherapie verglichen. Da sich die beiden Gruppen in einigen wichtigen Charakteristika, die den Schweregrad des Krankheitsbildes kennzeichnen (z.B. Frakturen in der Anamnese: Verumgruppe 15,6%, Kontrollgruppe 5,6%), unterschieden, war der direkte Vergleich wenig aussagekräftig. Innerhalb der Etidronatgruppe zeigte sich jedoch ein deutlicher Rückgang der Inzidenzen sowohl von peripheren als auch vertebralen Frakturen über den Beobachtungszeitraum. Eine weitere retrospektive observationelle Studie aus dem Praxissetting (Orme et al., 1997) wies bei Patienten mit gesicherter Osteopenie/-porose (T-Score < -2) unter Etidronattherapie eine Zunahme der spinalen Knochendichte um 5-12% (je nach betrachteter Subgruppe) nach ein-

jähriger Therapiedauer nach. Am Schenkelhals konnte bis auf eine Ausnahme (kortikoidinduzierte Osteoporose) eine Abnahme der BMD unter Etidronat verhindert werden. Beide Untersuchungen aus der Praxisumgebung schlossen sowohl Männer als auch Patienten mit sekundärer Osteoporose ein.

Modellrechnung

Wie eingangs erwähnt, gibt es bisher keine Phase-IV-Studien, welche die Effektivität eines Screeningprogrammes in definierten Altersgruppen mit nachfolgender Frühtherapie im Hinblick auf Frakturen als Endpunkt untersuchen.

Hintergrund der folgenden Überschlagsrechnung sind das exponentiell ansteigende Frakturrisiko mit zunehmendem Lebensalter, die physiologisch abnehmende Knochendichte mit steigendem Alter und die Verfügbarkeit von Therapeutika, die in der Lage sind, bei Personen mit Osteopenie/Osteoporose (lt. WHO-Definition) Frakturrisiko zu senken und die Knochendichte zu erhöhen. Es soll abgeschätzt werden, wie viele Frakturen vermieden werden könnten, würde man in der Altersgruppe aller 60-69-jährigen Frauen ein Knochendichtescreening veranlassen und Frauen mit einer Knochendichte < -1 SD bzw. -2 SD vom altersentsprechenden Mittelwert mit einem Bisphosphonat behandeln. Die Altersgruppe 60-69 Jahre wurde gewählt, weil in diesem Alter der postmenopausale beschleunigte Knochenmasseverlust bereits abgeschlossen ist und weil altersassoziierte Faktoren, die die Sturzneigung beeinflussen, noch nicht als Frakturursache im Vordergrund stehen (vergl. Kap. C.4.1). Die Schätzung bezieht sich, wie in Kapitel C.5.1, nur auf Frauen.

Die Überschlagsrechnung beruht auf der folgenden Formel nach Levin, 1953:

attributables = präventierbares Risiko = $p \frac{(RR-1)}{p(RR-1)+1}$

p = Anteil der Risikogruppe an der gesamten Population

RR = relatives Risiko in der Risikogruppe

Diese Formel ist mathematisch identisch mit der auch im Kapitel C.5.1 verwendeten Formel aus Gordis, 1996:

$$a. R. = \frac{(\text{Inzidenz in der gesamten Gruppe} - \text{Inzidenz in der Gruppe ohne Risikofaktor})}{\text{Inzidenz in der gesamten Gruppe}}$$

Für die folgende Rechnung werden eingesetzt:

p = Prävalenz des Risikofaktors bei Normalverteilung der Knochendichtewerte:

Knochendichte < -1 SD vom altersentsprechenden Mittel = 15,87%

Knochendichte < -2 SD vom altersentsprechenden Mittel = 2,75%

RR = relatives Risiko/-1SD Abweichung der Knochendichte vom altersentsprechenden Mittel = 1,5 für alle Frakturen bzw. 2,6 für Hüftfrakturen bei Messung an der Hüfte (Marshall et al., 1996)

Aus diesen Vorgaben errechnen sich die folgenden attributablen Risiken (preventable fraction), zieht man eine Behandlung der Risikogruppe in Betracht (Tabelle 48):

Tabelle 48: Präventionspotential bei unterschiedlichen Interventionsschwellen

	Alle Frakturen	Hüftfrakturen
BMD < -1 SD	7,4%	20%
BMD < -2 SD	3,3%	14%

Wird die Risikogruppe mit einer Therapie behandelt, die in der Lage ist, die Frakturaten zu halbieren, könnten bei einer Interventionsschwelle von < -1SD Abweichung vom altersentsprechenden Mittel 3,7% aller Frakturen bzw. 10% aller Hüftfrakturen verhindert werden. Für eine Interventionsschwelle < -2SD unter dem altersentsprechenden Mittel ließen sich 1,65% aller bzw. 7% der Hüftfrakturen verhindern.

Diese extrem simple Kalkulation setzt 100% Screening-Uptake und 100% Compliance mit der Medikation voraus.

Werden Frakturraten und Bevölkerungszahlen der Bundesrepublik Deutschland eingesetzt, ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 49):

Tabelle 49: Präventierbare Frakturen durch ein Screening/Frühinterventionsprogramm bei asymptomatischen Frauen zwischen 65 - 69 Jahre

Altersgruppe	Frauen: 65-69 Jahre
Bevölkerung 1995 (Statistisches Jahrbuch 1997)	1,802300
Frakturinzidenz/100000/Jahr (Wildner et al., 1996)	321
Anzahl der Frauen mit einer Knochendichte < -1SD unter dem altersentsprechenden Mittel	286025
Anzahl der Frauen mit einer Knochendichte < -2SD unter dem altersentsprechenden Mittel	49563
Anzahl Frakturen/Jahr	57853
Verhinderbare Frakturen bei einer Interventionsschwelle BMD < -1 SD unter dem altersentsprechenden Mittel/dazu zu behandelnde Frauen	2141/286025
NNS (Number needed to screen)/NNT (Number needed to treat) zur Verhinderung einer Fraktur	842/134
Verhinderbare Frakturen bei einer Interventionsschwelle BMD < -2 SD unter dem altersentsprechenden Mittel/dazu zu behandelnde Frauen	955/49563
NNS (Number needed to screen)/NNT (Number needed to treat) zur Verhinderung einer Fraktur	1887/52

Für die Reduktion von Hüftfrakturraten durch Bisphosphonattherapie liegen keine belastbaren Daten vor, so daß in Tabelle 49 nur Berechnungen für das allgemeine Frakturrisiko angestellt wurden.

C.5.2.4 Indikation "multiple Risikofaktoren"

Versuche, Personen anhand eines klinischen Risikoprofils als besonders frakturgefährdet zu identifizieren, waren bisher nicht sehr erfolgreich (van Hemert et al., 1990). Cummings et al., 1995b, fanden, daß vor allem die *Anzahl* der vorhandenen Risikofaktoren mit einem erhöhten Hüftfrakturrisiko korreliert (s.o.).

Die Daten von Cummings et al. erlauben jedoch noch eine weitere Interpretationsmöglichkeit: Betrachtet man die Frakturraten innerhalb der Gruppe Frauen mit mehr als 5 Risikofaktoren stratifiziert nach Knochendichte, ergibt sich für Frauen im unteren Drittel der Knochendichteverteilung ein ca. 3-fach erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zur Gruppe im oberen Drittel (Raten: 27,3 /1000 vs. 9,4/1000). 32% aller im Studienzeitraum registrierten Hüftfrakturen traten in dieser Hochrisikogruppe auf, die 6% der gesamten Studienpopulation umfaßte.

Diese Ergebnisse, die in weiteren Studien zu bestätigen sind, sollten vor allem als Hinweis verstanden werden, daß es gelingen könnte, systematisch ein Risikofaktorprofil zu entwickeln, welches zusammen mit der Knochendichtemessung eine Hochrisikogruppe für Frakturen identifiziert, in der durch sekundärpräventive Interventionen ein relevanter Anteil von Frakturen vermeidbar ist. Hier besteht allerdings erheblicher Forschungsbedarf: Derzeit ist unklar, welche Risikofaktoren in ein Profil einzubeziehen wären. Die bei Cummings et al., 1995b, identifizierten Risikofaktoren gelten für die Gruppe Frauen > 65 Jahre und beziehen sich auf die Abschätzung des Risikos für Hüftfrakturen. Die systematische Entwicklung eines breiter anwendbaren Risikoprofils sollte auch die Indikationen, die z.B. von der DAGO, 1997, als weitere Risikofaktoren angeführt werden, einbeziehen (Therapiekontrolle; Organtransplantation; geringe Östrogenexpositionszeit (< 30 Jahre), lange Amenorrhoe (> 12 Monate); gesichertes familiäres Risiko). Grundlage der systematischen Entwicklung eines derartigen Profils bildet die Aufarbeitung der verfügbaren empirischen Evidenz zum Einfluß von Risikofaktoren auf die Frakturgefährdung, die auch Aufarbeitung von Originaldaten aus prospektiven Untersuchungen umfassen muß. Für das erarbeitete Risikoprofil wäre in Modellversuchen oder in experimenteller Versorgungsforschung der mögliche Nutzen zu überprüfen.

Fazit: Eine nennenswerte Effektivität der Osteodensitometrie als Screeningintervention zur Früherkennung einer Osteopenie/-porose und damit Frakturgefährdung von asymptomatischen postmenopausalen Frauen, welcher wirksam begegnet werden könnte, läßt sich anhand der wissenschaftlichen Literatur derzeit nicht belegen.

Unter dieser Indikationsstellung sind vermutlich weniger als ca. 8% der zu erwartenden Frakturen zu verhindern (vergl. z.B. Tabelle 42). Auch die Effektivität eines risikoselektiven Screenings, zum Beispiel in bestimmten Altersgruppen, ist aus der wissenschaftlichen Literatur bisher nur grob und unzuverlässig einzuschätzen. Ein systematisch entwickeltes Risikofaktorprofil, welches Indikationen, die von zusätzlichen Informationen aus Knochendichtemessungen profitieren und in therapeutische

Konsequenzen umsetzt, bleibt zu entwickeln. Danach wäre in Modellversuchen oder in experimenteller Versorgungsforschung der mögliche Nutzen erneut zu überprüfen.

Die in der Diskussion der tertiärpräventiven Indikation gemachten Ausführungen zur Bedeutung der Primärprophylaxe der Osteoporose und zur (noch) eingeschränkten Verwendbarkeit der Bisphosphonate gelten an dieser Stelle in Analogie.

C.5.2.5 Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Unter den in diesem Bericht behandelten Indikationen zur Osteodensitometrie nimmt die glukokortikoidinduzierte Osteoporose eine Sonderstellung ein, da sie zu den (iatrogenen) sekundären Osteoporoseformen gehört.

Die für die Screeninginterventionen angeführten HTA-Berichte (BCOHTA, SBU, INAHTA) nehmen keine Stellung zu dieser Osteodensitometrieindikation.

Ein systematisch erstellter HTA-Bericht (Dokumentation s. Anhang zu Kapitel C.2) der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) befaßt sich speziell mit dieser Indikation. Der 1996 erschienene Bericht berücksichtigt Publikationen bis einschließlich 1994 (Ehrlichman et al., 1996).

Folgende Hauptergebnisse und Schlußfolgerungen werden berichtet:

1. Steroide sind, auch bei erwiesener Toxizität, unverzichtbare Medikamente im Rahmen der Behandlung einer Reihe immunologischer, pulmologischer und rheumatischer Erkrankungen. Die derzeitige Praxis, immer nur die niedrigst mögliche Steroiddosis zu verabreichen, macht es unwahrscheinlich, daß aufgrund eines Knochendichtebefundes die Steroidmedikation abgesetzt würde, da unzweifelhaft Exazerbationen der Grundkrankheit zu befürchten wären.
2. Es ist bisher nicht abschließend geklärt, inwieweit die Steroidmedikation und inwieweit die Grunderkrankung bzw. eine eingeschränkte Mobilität, verursacht durch die Grundkrankheit, bei steroidbehandelten Patienten für niedrige Knochendichte und Frakturen kausal verantwortlich sind.
3. Maßnahmen zur Erhöhung der Knochendichte bzw. zur Prävention von Frakturen sind bei steroidbehandelten Patienten noch nicht ausreichend evaluiert. Daher können keine schlüssigen Empfehlungen abgegeben werden.
4. Ein großer Anteil von steroidbehandelten Patienten befindet sich in einem Alter, in welchem aufgrund des physiologischen Verlaufs der Knochendichte sowieso niedrige Knochendichtewerte gemessen werden - ein niedriges Meßergebnis wäre nicht unbedingt als medikamenteninduziert zu interpretieren.
5. Die Meßcharakteristika und Standardisierungsprobleme machen vor allem Verlaufsbeobachtungen schwierig.

Vor diesem Hintergrund wird von den Autoren geschlossen, daß derzeit nicht ausreichend Informationen zur Verfügung stehen, um den klinischen Nutzen einer Knochendichtemessung bei Patienten unter Steroidtherapie zu belegen.

Wir denken, daß auch hier einige neue Entwicklungen dafür sprechen, die Argumente für und gegen ein osteodensitometrisches Screening erneut abzuwägen.

1. Eventuell lassen neuere Publikationen eine präzisere Risikoeinschätzung der kortikoidassoziierten Frakturen zu. Hier wäre es vor allem wichtig, für die unterschiedlichen Erkrankungen, die mit Kortikoiden therapiert werden, die knochendichteassoziierten Frakturrisiken zu ermitteln, um so den präventierbaren/therapierbaren Anteil abzuschätzen.

2. Therapiestudien mit Bisphosphonaten sprechen für eine Wirksamkeit auch bei kortikoidinduzierter Osteoporose (z.B. Adachi et al., 1997; Gonnelli et al., 1997; Mulder et al., 1994; Struys et al., 1995; Wolfhagen et al., 1997; Saag et al., 1998) - eine systematische Literaturübersicht könnte diese Frage eventuell beantworten. Hier wäre insbesondere auch die Anwendbarkeit bei den verschiedenen Grunderkrankungen zu überprüfen.

3. Die Weiterentwicklung der Immunsuppressiva bietet möglicherweise therapeutische Alternativen zur Glukokortikoidtherapie oder erlaubt Dosisreduktionen.

4. Ein systematischer Review der Cochrane Collaboration (Homik et al., 1997) beschreibt die Wirksamkeit von Kalzium und Vitamin D zur Prophylaxe eines des kortikoidinduzierten Knochenmasseverlustes an den Meßorten Radius und LWS. Die Auswirkungen auf Frakturraten sind allerdings noch unklar.

Da eine systematische Aufarbeitung der erforderlichen Informationen den zeitlichen und personellen Rahmen dieser Stellungnahme übersteigt, empfehlen wir die Anforderung eines gesonderten Gutachtens zur Fragestellung.

C.6 Schlußfolgerungen

1. Wie in Kapitel C.3 ausgeführt, konnte keines der gebräuchlichen Verfahren zur Messung der Knochendichte aufgrund seiner meßtechnischen Charakteristika entscheidende Vorteile gegenüber den anderen geltend machen. Angesichts der Problematik bei Kalibrierung und Standardisierung, besonders unter den Bedingungen des klinischen Alltages, scheint es sinnvoll, sich auf die Anwendung eines Verfahrens zu beschränken, um notwendige Qualitätssicherungsmaßnahmen zu vereinfachen. In laufenden und gerade abgeschlossenen klinischen und epidemiologischen Studien wird zur Bestimmung der Knochendichte in der Regel die DXA verwendet. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit mit diesen Arbeiten bietet sich demnach die Verwendung der DXA an. Zur Verbesserung der meßtechnischen Charakteristika sollte für dieses Verfahren neben der Erarbeitung von zentrums- und populations-

spezifischen Normbereichen eine Beschreibung der Meßgenauigkeit (in-vivo accuracy) anhand von Veraschungsstudien vorgenommen werden. Die bisher berichteten Werte beruhen größtenteils auf Korrelationen von DXA-Werten mit Meßwerten älterer Verfahren (SPA, DPA).

2. Die Knochendichtemessung dient der Erfassung einer erhöhten Knochenbrüchigkeit, d.h. der Erfassung eines Risikofaktors für das Erleiden von Frakturen. Die Fragilität von Knochen wird neben der Knochenmasse von einer Reihe weiterer Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören die trabekuläre Mikrostruktur, die "Materialqualität" des Knochens und anatomisch-geometrische Gegebenheiten. Die Knochenmasse ist unter diesen Faktoren bisher der einzige, der, über den Umweg der Abschätzung des Hydroxylapatitgehaltes des Knochens, in vivo mit einem nicht-invasiven Verfahren gemessen werden kann. Die gemessenen Knochendichtewerte können somit, unter Beachtung aller oben angeführten Einschränkungen, als Surrogat für Knochenstärke bzw. Brüchigkeit verstanden werden.

Die Bedeutung als Risikofaktor für die Entstehung von Frakturen ist in Studien der Evidenzklassen Ib, II und III (nach KBV, 1998) belegt.

Eine „Frakturschwelle“ läßt sich anhand der Knochendichtewerte nicht definieren.

3. Präventions- und Behandlungsinterventionen bei Osteoporose werden mit drei übergeordneten Intentionen eingesetzt: *Tertiärprävention* (mit fließendem Übergang zur Therapie), *Sekundärprävention* und *Primärprävention* von Fragilitätsfrakturen.

Tertiärprävention/Therapie: Der Einfluß einer niedrigen Knochendichte als unabhängiger Risikofaktor für Refrakturen ist durch Daten aus prospektiven Kohortenstudien belegt. Der Effekt einer Bisphosphonattherapie zur Senkung von Frakturnraten in der Hochrisikogruppe (Patientinnen mit Frakturen und niedriger Knochendichte) ist durch Studien der Evidenzklasse I und II belegt. Schätzungen unter Einbezug dieser Ergebnisse zeigten, daß bei Patientinnen mit prävalenten Frakturen ein Programm aus osteodensitometrischem Screening mit anschließender Bisphosphonattherapie von Frauen mit unterdurchschnittlicher Knochendichte je nach Interventionsschwelle zwischen 5 und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindern kann. Die Übertragung der in den Studien zur Risikoermittlung und in den Therapiestudien gefundenen Ergebnisse in die Praxis setzt allerdings die Implementation umfassender Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Knochendichtemessung voraus. Einschränkend muß angemerkt werden, daß die Darstellungen sich nur auf weibliche Patienten im Alter von 50 Jahren und mehr beziehen. Die Darstellungen beziehen sich nur auf über 50-jährige weibliche Patienten mit primärer Osteoporose, und, alle Daten zu Therapieerfolgen stammen aus klinischen Studien - die Übertragbarkeit auf die alltägliche Versorgungssituation, auch für andere Personengruppen, bleibt zu evaluieren. Für die Risikoabschätzung ist insbesondere die Gewährleistung von umfassenden Qualitätssicherungsmaßnahmen der Knochendichtemessungen (z.B. Gerätekalibrierung, Operatorenschulung, Erstellung von populationsbezogenen Normberei-

chen) von grundlegender Bedeutung. Eine genauere Charakterisierung des Wirksamkeitsprofils (erwünschte wie auch unerwünschte Wirkungen) der Medikamente könnten darüber hinaus zu einer Modifikation der Indikationsstellung führen. Bisher liegen nur begrenzt Daten aus dem Bereich Sekundärprävention vor, die belegen, daß die Einnahme von Bisphosphonaten (Alendronat) bei Frauen mit normalen bzw. nur leicht erniedrigten Knochendichtewerten zu *keiner* signifikanten Reduktion von Frakturraten führt (Cummings et al., 1998). Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Frakturpatientinnen ist noch nicht geklärt. Sollte der Nachweis erbracht werden, daß auch bei Frakturpatienten mit unauffälligem Knochendichtebefund durch eine solche Therapie die Frakturraten gesenkt werden können, wäre die Strategie "Knochendichtemessung mit anschließender Therapie der Hochrisikogruppe" möglicherweise zugunsten einer Strategie mit Therapie aller Frakturpatienten, unabhängig von der Knochendichte, zu überdenken.

Sekundärprävention: Eine nennenswerte Effektivität der Osteodensitometrie als Screeningintervention zur Früherkennung einer Osteopenie/-porose und damit Frakturgefährdung von asymptomatischen postmenopausalen Frauen, welcher wirksam begegnet werden könnte, läßt sich anhand der wissenschaftlichen Literatur derzeit nicht belegen. Unter dieser Indikationsstellung sind vermutlich deutlich weniger als 8% der zu erwartenden Frakturen zu verhindern.

Auch die Effektivität eines risikoselektiven Screenings, zum Beispiel in bestimmten Altersgruppen, ist aus der wissenschaftlichen Literatur bisher nur grob und unzuverlässig einzuschätzen. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf: Derzeit ist unklar, welche Risikofaktoren in ein entsprechendes Profil einzubeziehen wären. Die systematische Entwicklung eines breiter anwendbaren Risikoprofils sollte auch die Indikationen, die z.B. von der DAGO als Risikofaktoren angeführt werden, einbeziehen. Grundlage der systematischen Entwicklung eines derartigen Profils bildet die Aufarbeitung der verfügbaren empirischen Evidenz zum Einfluß von Risikofaktoren auf die Frakturgefährdung, die auch Aufarbeitung von Originaldaten aus prospektiven Untersuchungen umfassen muß. Für das erarbeitete Risikoprofil wäre in Modellversuchen oder in experimenteller Versorgungsforschung der mögliche Nutzen zu überprüfen. Auf dieser Grundlage sollte die Indikationsstellung für ein selektives Screening von Hochrisikogruppen dann einer neuerlichen Verfahrensbewertung (HTA) unterzogen werden.

Primärprävention: Im Rahmen der Primärprävention der Osteoporose hat die Osteodensitometrie keinen Stellenwert.

4. Zur validen Beurteilung des Nutzens eines osteodensitometrischen Screenings bei Glukokortikoidtherapie ist eine systematische Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur zur Abschätzung des medikamentenassoziierten Frakturrisikos und der präventiven und therapeutischen Möglichkeiten erforderlich. Diese sollte Gegenstand eines gesonderten Gutachtens sein.

C.7 Literatur

1. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanoey D, Hodsmann A, Josse R, Kendler D, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines A: Intermittent Etidronate Therapy to prevent corticosteroid-induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 337(6): 382-7; 1997
2. Adami S; Baroni MC; Brogгинi M; Carratelli L; Caruso I; Gnessi L; Laurenzi M; Lombardi A; Norbiato G; Ortolani S; et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos-Int.* 3 Suppl 3: S21-7; 1993
3. Adami S; Passeri M; Ortolani S; Brogгинi M; Carratelli L; Caruso I; Gandolini G; Gnessi L; Laurenzi M; Lombardi A; et al: Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 17(4): 383-90; 1995
4. Agence nationale pour le developement de l'Evaluation Medicale: Evaluation d'osteodensitometrie. France, 1991
5. Ahmed AI; Blake GM; Rymer JM; Fogelman I: Screening for osteopenia and osteoporosis: do the accepted normal ranges lead to overdiagnosis? *Osteoporos Int* 7(5):432-8; 1997
6. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ellis K, Yasumura S, Cohn SH: Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 84:401-408; 1988.
7. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 308(6923):235-46; 1994
8. AOK-Bundesverband: Krankheitsartenstatistik 1995. AOK Bundesverband, Bonn, 1998
9. Arthur RS, Piraino B, Candib D, Cooperstein L, Chen T, West C, Puschett J: Effect of low-dose calcitriol and calcium therapy on bone histomorphometry and urinary calcium excretion in osteopenic women. *Miner Electrolyte Metab* 16:385-390; 1990.
10. Bacon WE, Maggi S, Looker A, Harris T, Nair CR, Giaconi J, Honkanen R, Ho SC, Peffers KA, Torring O, Gass R, Gonzales N: International Comparison of Hip Fracture Rates in 1988-89. *Osteoporosis International* 6:69-75; 1996
11. Banta HD, Luce BR: Health Care Technology and its Assessment. Oxford University Press, 1993
12. Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, et al: Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 157:629-634; 1997
13. Bauer DC, Glüer CC, Genant HK, Stone K: Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. *J Bone Mineral Res* 10:353-358; 1995
14. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T: Einführung in die Epidemiologie. Verlag Hans Huber, Bern, 1997
15. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW, Rao GU: Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* 25(1):6-18; 1990
16. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE: Randomised Trial of Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women with

- existing Vertebral Fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348(9041):1535-1541, 1996
17. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Caule J, Karpf D, Cummings SR: Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis International* Suppl.3:S29-S39; 1993
 18. Blake GM, Fogelman I: Interpretation of bone densitometry studies. *Sem Nucl Med* 27:248-260; 1997
 19. Bone HG; Downs RW Jr; Tucci JR; Harris ST; Weinstein RS; Licata AA; McClung MR; Kimmel DB; Gertz BJ; Hale E; Polvino WJ: Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. *J-Clin-Endocrinol-Metab.* 82(1):265-74; 1997
 20. Bouxsein ML, Courtney AC, Hayes WC: Ultrasound and densitometry of the calcaneus correlate with the failure loads of cadaveric femurs. *Calcified Tissues International* 56(2):99-103; 1995
 21. Buffo L; Rossini M; Buoncristiano A; Girardello S; Zamberlan N; Diani F; Adami S: [Diphosphonates: and alternative to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. Experience with alendronate] *Minerva-Ginecol.* 48(6):263-72; 1996
 22. Caniggia A, Dellling G, Nuti R, Lore F, Vattimo A: Clinical, biochemical and histological results of a double-blind trial with 1,25-dihydroxyvitamin D3, estradiol and placebo in post-menopausal osteoporosis. *Acta Vitaminol Enzymol* 6:117-128; 1984.
 23. Cardona JM, Pastor E: Calcitonin Versus Etidronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis of Published Clinical Trials. *Osteoporosis International* 7:165-174; 1997
 24. Chaouat D; Belange G; Danan S; De Vernejoul MC; Faures Quenet B; Chaouat Y: [A one year prospective study of disodium etidronate versus 17 beta estradiol in the prevention of postmenopausal osteoporosis] *Rev Rhum Ed Fr.* 60(5): 353 8; 1993
 25. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* 308: 1081-1082; 1994
 26. 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* 327:1637-1642; 1992.
 27. Cheng S, Suominen H, Era P, Heikkinen E: Bone density of the calcaneus and fractures in 75- and 80-year-old men and women. *Osteoporos Int* 4:48-54; 1994.
 28. Cheng XG, Nicholson PH, Boonen S, Lowet G, Brys P, Aerssens J, Van der Perre G, Dequeker J: Prediction of vertebral strength in vitro by spinal bone densitometry and calcaneal ultrasound. *Journal of Bone and Mineral Research* 12(10): 1721-1728; 1997
 29. Chesnut CH 3rd; McClung MR; Ensrud KE; Bell NH; Genant HK; Harris ST; Singer FR; Stock JL Yood RA Delmas PD et al: Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med.* 99(2):144-52; 1995
 30. Chinn S: The assessment of methods of measurement. *Stat Med* 9: 351-362; 1990
 31. Coester A, Haberkamp M, Allolio B: Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich. *Sozial und Präventivmedizin* 39:287-292; 1994
 32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of data from 51 epidemiologi-

- cal studies of 52705 Women with breast Cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059; 1997
33. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *American Journal of Medicine* 90:107-110; 1991
 34. Consensus Development Conference: Propylaxis and Treatment of Osteoporosis. *British Medical Journal* 295:915-915; 1987
 35. Cooper C, Atkinson E, o'Fallon M, MeltonIII LJ: Incidence of Clinically diagnosed vertebral fractures: A population based Study in Rochester, Minnesota, 1985-89. *Journal of Bone and Mineral Research* 7(2):221-227; 1992
 36. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, o'Fallon MW, Melton III LJ: Population Based Study of Survival after Osteoporotic Fractures. *American Journal of Epidemiology* 137(9):1001-1005; 1993
 37. Cooper C: Epidemiology of vertebral fractures in western populations. *Spine* 8(1):1-11; 1994
 38. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley JA, Genant HK, Mascioli SR, scott JC, Seeley DG, Steiger P, Vogt T: Appendicular Bone Density and Age Predict Hip Fracture in Women. *JAMA* 263(5):665-668; 1990
 39. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM: Bone Density at various sites for prediction of hip fractures. *The Lancet* 341:72-75; 1993
 40. Cummings SR, Black D: Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med* 98 (Suppl 2A): 24S-28S; 1995a
 41. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Risk factors for hip fracture in white women. *New England Journal of Medicine* 332(12):767-773; 1995b
 42. 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 JA, LaCroix AZ for the Fracture Intervention Trial Group: Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures. *JAMA* 280(24):2077-2082; 1998
 43. DAGO: Deutsches Grünes Kreuz (Hrsg.): Osteoporose-Leitlinien Medizin: Die Empfehlungen der Deutsche Arbeitsgemeinschaft Osteoporose (DAGO). Marburg, Kilian-Verlag, 1997
 44. Davis JW, Ross PD, Wasnich RD, Maclean CJ, Vogel JM: Comparison of cross-sectional and longitudinal measurements of age-related changes in bone mineral content. *J Bone Mineral Research* 4(3):351-7; 1989
 45. Davis JW, Ross PD, Wasnich RD: Evidence for both generalized and regional low bone mass among elderly women. *J Bone Mineral Res* 9: 305-309; 1994.
 46. 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 Alendronat. *New England Journal of Medicine* 335(14):1016-1021; 1996
 47. De Laet CEDH, van Hout B, Burger H, Hofman A, Pols HAP: Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 315:221-225; 1997

48. Del Rio L, Pons F, Huguet M, Setoain FJ, Setoain J: Anteroposterior versus lateral bone mineral density of spine assessed by dual X-ray absorptiometry. *Eur J Nucl Med* 22 407-412; 1995.
49. Deutsche Gesellschaft für Osteologie: Leitlinie zur Diagnostik der Osteoporose. *Osteologie* (5):3:162-173; 1996
50. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, NagantDeDeuxchaisnes C, Geusens P, Hosking P, Jaeger P, Kaufman JM, Lette M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Pleza K, Santora AC, Yates AJ, Yuan W: Oral Alendronate Induces Progressive Increases in Bone Mass of the Spine, Hip, and Total Body Over 3 Years in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Bone* 18(2):141-150; 1996
51. Earnshaw SA, Hosking DJ: Clinical usefulness of risk factors for osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 55(6):338-9; 1996
52. Erlichman M, Holohan T H: Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research. pp.31., 1996
53. 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. *Archives of Internal Medicine* 157:2617-2624; 1997
54. Ettinger B, Schein JR, Pressman A: Noncompliance with Dosing Instructions and Gastrointestinal Outcomes associated with Alendronate for Osteoporosis in a large HMO. Abstract, *Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* Vol.1 (May/June):35; 1998
55. Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Royle H, Kos S: The effect of low-dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporosis International* 3:71-75; 1993
56. Falch JA, Odegaard OR, Finnanger AM, Matheson I: Postmenopausal osteoporosis: no effect of three years treatment with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Acta Med Scand* 221:199-204; 1987.
57. Faulkner KG, Roberts LA, McClung MR: Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DXA systems. *Osteoporos Int* 6:432-436; 1996.
58. Felsenberg D, Gowin W, Wolf K-J: Systematik osteodensitometrischer Methoden und Akronyme. *Fortschr Röntgenstr* 165:398-402; 1996.
59. Felsenberg D, Wielandt E, Hammermeister C, Armbrecht G, Gowin W, Raspe H: Prävalenz der vertebrealen Wirbelkörperdeformationen bei Frauen und Männern in Deutschland. *Medizinische Klinik* 93 Suppl.II:31-34; 1998
60. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Single DE: A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *The New England Journal of Medicine* 336(4):243-250; 1997
61. Formica CA: Standardization of BMD measurements. *Osteoporos Int* 8: 1-3; 1998.
62. Gaither KW, Faulkner KG, Ostrem EC, et al: Variations in calibration among like-manufacturer DXA systems. *J Bone Miner Res* (Suppl 1):S119; 1996.
63. Gallagher JC, Goldgar D: Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 113:649-655; 1990.

64. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL: Examination of Prevalence Rates of Possible Risk Factors in a Population with a Fracture of the Proximal Femur. *Clinical Orthopedics* 153:158-165; 1980
65. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Gullberg B: Predicting various fractures in women by forearm bone densitometry: a follow-up study. *Calcif Tissue Int* 52: 348-353; 1993
66. Garton MJ, Cooper C, Reid D: Perimenopausal bone density screening: will it help prevent osteoporosis? *Maturitas* 26(1):35-43; 1997
67. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al: Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Mineral Res* 11:707-730; 1996.
68. Genant HK: Radiology of Osteoporosis and other metabolic bone diseases. In: *The American Society for Bone and Mineral Research. Osteoporosis: Fundamentals of Clinical Practice*. Lippincott - Raven; 1997
69. Geusens P, Dequeker J: Long-term effect of nandrolone decanoate, 1 alpha-hydroxyvitamin D3 or intermittent calcium infusion therapy on bone mineral content, bone remodeling and fracture rate in symptomatic osteoporosis: a double-blind controlled study. *Bone Miner* 1:347-357; 1986.
70. Gibson MJ, Andres RO, Isaacs B, Radebaugh T, Worm-Peterson: Falls in later life. Report of the Kellogg International Working Group on the Prevention of Falls in the Elderly "Falls in later life". *Danish Medical Bulletin* 34(Suppl.4); 1987
71. Gillespie LD, Gillespie WJ, Cummings R, Lamb SE, Rowe BH: Interventions to reduce the incidence of falling in the elderly. (Cochrane Review, 1997). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software; Issue 2, 1998
72. Glüer CC, Blake G, Lu Y, et al: Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 5: 262-270; 1995
73. Glüer CC, Cummings SR, Bauer DC, et al: Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative US findings. *Radiology* 199:725-732; 1996.
74. Golden BD: The Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Arthritis Care Research* 11(2):124-134; 1998
75. Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, et al: Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 5: 413-418; 1995.
76. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, Gennari C: Prevention of corticosteroid induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int*. 61(5): 382-5; 1997
77. Gordis L: *Epidemiology*. W.B. Saunders Company; Philadelphia U.S.A.; 1996
78. Green CJ, Bassett K, Foersten V, Kazanijan A: Bone mineral density testing: Does the evidence support its use in well women? *British Columbia Office of Technology Assessment; Centre for Health Services & Policy Research. The University of Vancouver, B.C., Canada; 1997*
79. Green CJ, Bassett KL, Kazanijan A: The predictive value of methods for assessing fracture risk. Vortrag, 14th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care. Ottawa, Canada, June 1998
80. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *NEJM* 336(25):1769-1775; 1997

81. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: The Effectiveness of Bone Density Measurement and Associated Treatments for Prevention of Fractures: An International Collaborative Review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 14(2):237-255; 1998
82. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings. September 1996a
83. Hailey D: Methods used in the measurement of bone density. INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Background paper one. July 1996b.
84. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al: Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 348:511-514; 1996
85. Hanson J: Standardization of proximal femur BMD measurements. *International Committee for Standards in Bone Measurement (letter)*. *Osteoporos Int* 7: 500-501; 1997.
86. Harris S, Dawson Hughes B: Rates of changes in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. *Bone Miner* 17(1):87-95; 1992
87. Harris ST; Watts NB; Jackson RD; Genant HK; Wasnich RD; Ross P; Miller PD; Licata AA; Chesnut CH 3d: Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments] *Am-J-Med*. 95(6): 557-67; 1993
88. Hasling C, Charles P, Tagehoj Jensen F, Mosekilde L: A Comparison of the Effect of Oestrogen/Progestogen, High-Dose Oral Calcium, Intermittent Cyclical Etidronate and an ADFR-Regime on Calcium Kinetics and Bone Mass in Postmenopausal Women with Spinal Osteoporosis. *Osteoporosis International* 4:191-203; 1994
89. Heany HP: Pathophysiology of Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 27(2):255-265; 1998
90. Henry D, Robertson J, Gillespie W, O'Connell D, Cummins R: Estrogen treatment - Results of published trials and epidemiological studies, assessment of study quality and public health implications. Newcastle, Australia: University of Newcastle, 1995
91. Herd RJ; Balena R; Blake GM; Ryan PJ; Fogelman I: The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am-J-Med*. 103(2):92-;1997
92. Homik J, Suarez-Almazo MF, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P: Osteoporosis: Calcium and Vitamin D for the Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis. (Cochrane Review, 1997). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software; Issue 2, 1998
93. Honkanen R et al.: Fractures and Low Axial Bone Density in Perimenopausal Women. *J Clin Epidemiol* 48:881-888; 1995
94. Hosking D; Chilvers CE; Christiansen C; Ravn P; Wasnich R; Ross P; McClung M; Balske A; Thompson D; Daley M; Yates AJ: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N-Engl-J-Med*. Feb 338(8):485-92; 1998
95. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC: Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 81:1804-1809; 1988

96. Hulley S; Grady D; Bush T; Furberg C; Herrington D: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group [see comments]. *JAMA*: 280(7):605-13; 1998
97. Inkovaara J, Gothoni G, Halttula R, Heikinheimo R, Tokola O: Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones: double-blind placebo-controlled long-term clinical trial. *Age Ageing* 12:124-130; 1983.
98. Jergas M, Breitenseher M, Glüer CC, Yu W, Genant HK: Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. *J Bone Mineral Res* 10:1101-1110; 1995.
99. Jergas M, Glüer CC: Assessment of fracture risk by bone density measurements. *Sem Nucl Med* 27:261-275; 1997.
100. Johnell O and Nilsson BE: Hip Fracture and Accident Disposition. *Acta Orthopædica Scandinavica* 56:302-4; 1985
101. Jones G, White C, Nguyen T, et al: Prevalent vertebral deformities: relationship to bone mineral density and spinal osteophytosis in elderly men and women. *Osteoporos Int* 6:233-239; 1996
102. Jöreskog KG, Sörbom D: *Prelis*. Programmanual. Moorsville: Scientific Software, 1988
103. Jovell AJ, Navarro-Rubin MD: Evaluación de la Evidencia científica (Evaluation of the scientific evidence). *Medicina Clínica (Bar.)* 105:740-743; 1995
104. Kalender WA: A phantom for standardization and quality control in spinal bone mineral measurements by QCT and DXA: design considerations and specifications. *Med Phys* 19:583-586; 1992.
105. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D: Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int*; 7:390-406; 1997
106. Karpf DB; Shapiro DR; Seeman E; Ensrud KE; Johnston CC Jr; Adami S; Harris ST; Santora AC-2nd; Hirsch LJ; Oppenheimer L; Thompson D: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups [see comments]. *JAMA* 277(14):1159-64; 1997
107. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Überprüfung neuer oder bereits erbrachter vertragsärztlicher Leistungen durch den Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien der Ärzte und Krankenkassen. *Deutsches Ärzteblatt* 95 (1-2):53-56; 1998
108. Köbberling J, Richter K, Trampisch HJ, Windeler J: *Methodologie der medizinischen Diagnostik*. Springer-Verlag: Berlin · Heidelberg · New York; 1991
109. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J: Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Im Auftrag der Arbeitsgruppe "Methoden der Prognose- und Entscheidungsfindung" in der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. (GMDS). *Nucl Med* 28: 255-60; 1989
110. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J: Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 20: 873-9; 1990.
111. Krischker U: Frühdiagnose der Osteoporose mittels PQCT – Vergleich von Spongiosadichte, anamnestischen und klinischen Parametern. Querschnittsstudie an 1747 Patienten einer Rehabilitationsklinik. *Präv Rehab* 9:117-123; 1997.
112. Kröger H, Huopio J, Honkanen R, et al: Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in perimenopausal population: a prospective study. *J Bone Mineral Res* 10: 302-306; 1995.

113. Lange S, Richter K, Köbberling J: Der diagnostische Wert der Osteodensitometrie beim Krankheitsbild der Osteoporose. Ein Forschungsgutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Wuppertal 1993.
114. Lange S, Richter K, Köbberling J: Die Osteodensitometrie - Metaanalyse über den diagnostischen Wert bei der Osteoporose. Lit-Verlag Münster · Hamburg 1994.
115. Lange S, Paesler E, Richter K: [Prevention of osteoporosis: estrogen substitution paradigm] Gesundheitswesen. 58(2): 111-4; 1996
116. Lauritzen JB and Lund B: Risk of Hip Fracture after Osteoporosis Fractures. 451 Women with Fractures of Lumbar Spine, Olecranon, Knee or Ankle. Acta Orthopædica Scandinavica 64:297-300; 1993
117. Lauritzen JB, Schwartz P, McNair P, Lund B, Transbol I: Radial and Humeral Fractures as Predictors of Subsequent Hip, Radial or Humeral Fractures in Women and their Seasonal Variation. Osteoporosis International 3:127-132; 1993
118. Lauritzen JB: Hip fractures. Danish Medical Bulletin 44(2):155.168; 1997
119. Law MR, Wald NJ, Meade TW: Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. BMJ 303:453-459; 1991
120. Levin ML: The Occurance of Lung Cancer in Man. Acta Intern Cancer 9:531; 1953
121. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ, Karpf DB: Effect of oral Alendronate on Bone Mineral Density and the Incidence of Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine 333:1437-43; 1995
122. Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, Gordon L, Bell NH: The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip, and spine in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 66(6):1247-50; 1988
123. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. Ann Intern Med 124: 400-406; 1996
124. Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW: Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. J Bone Mineral Research 10:796-802; 1995
125. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, Judd HL, Caplan RH, Riggs BL: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Annals of Internal Medicine 117(1):1-9; 1992
126. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, et al: Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS study. J Bone Mineral Res 12: 1883-1894; 1997
127. Lyritis GP; Tsakalacos N; Paspatis I; Skarantavos G; Galanos A; Androulakis C: The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. Clin-Rheumatol. 16(4):354-60; 1997
128. Mallmin H, Ljunghall S, Pherson I, Naessen T, Krusemo UB, Bergström R: Fracture of the Distal Forearm as a Forecaster of Subsequent Hip Fracture: A Population Based Cohort Study with 24 Years of Follow-Up. Calcified Tissue International 52:269-72; 1993
129. Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 312:1254-1259; 1996

130. Matthis C, Raspe A, Holzmann M, Raspe H: Die Epidemiologie der vertebra-
len Osteoporose in Europa: Prävalenz, Risikofaktoren und Krankheitslast in Deutschland
(EVOS); Förderungsprojekt des BMBF; Förderkennzeichen 01 KM9101/6. Schlußbe-
richt Juli 1998
131. Matthis C, Raspe H und die EVOS-Gruppe Deutschland: Krankheitslast bei vertebra-
len Deformitäten. Medizinische Klinik 93 Suppl.II:41-46; 1998
132. McBride KL: Validation of the Ottawa ankle rules: experience at a community hospital.
Canadian Family Physician: 43:459-465; 1997
133. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS et al.: The Assessment of Vertebral Deformity:
a Method for Use in Population Studies and Clinical Trials. Osteoporosis International
3:138-147; 1993
134. McClung-M; Clemmesen-B; Daifotis-A; Gilchrist-NL; Eisman-J; Weinstein-RS; Fu-
leihan-G-el-H; Reda-C; Yates-AJ; Ravn-P: Alendronate prevents postmenopausal bo-
ne loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial.
Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group [see comments] Ann-Intern-Med.
128(4): 253-61, 1998
135. Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL: Long-term fracture
prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. J Bone Mineral Res
8:1227-1233; 1993.
136. Melton III LJ, Ilstrup DM, Beckenbaugh RD, Riggs BL: Hip Fracture Recurrence. Clini-
cal Orthopedics 167:131-8; 1982
137. Melton III LJ: Epidemiology of Hip fractures: Implications of the Exponential Increase
with Age. Bone 18(3):121S-125S; 1996
138. Melton III LJ, O'Fallon WM, Riggs BL: Secular Trends in the incidence of hip fractu-
res. Calcified Tissue International 41:57-64; 1987
139. Menczel J, Foldes J, Steinberg R, Leichter I, Shalita B, Bjolah-Abram T, Kadosh S,
Mazor Z, Ladkani D. Alfacalcidol (Alpha D3) and calcium in osteoporosis. Clin Orthop
300:241-247; 1994.
140. Meunier PJ: Oral Alendronate Increases Bone Mineral Density and Reduces Vertebral
Fracture Incidence in Postmenopausal Women with Osteoporosis. British Journal of
Rheumatology 36(Suppl.1):15-19; 1997
141. Michaelsson K, Baron JA, Fahrahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson GP,
Persson I, Ljunghall S: Hormone Replacement Therapy and Risk of Hip Fracture: Po-
pulation based Case-Control Study. BMJ 316:1858-63; 1998
142. Miller PD, Neal BJ, McIntyre DO, Yanover MJ, Anger MS, Kowalski L: Effect of Cycli-
cal Therapy with Phosphorus and Etidronate on Axial Bone Mineral Density in Post-
menopausal Osteoporotic Women. Osteoporosis International 1:171-176; 1991
143. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris T, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson
RD, Hoseyi MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH: Cyclical Etidronate in the
Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Efficacy and Safety after Seven Years
of Treatment. The America Journal of Medicine 103:469-476; 1998
144. Montessori-ML; Scheele-WH; Netelenbos-JC; Kerkhoff-JF; Bakker-K: The use of eti-
dronate and calcium versus calcium alone in the treatment of postmenopausal
osteopenia: results of three years of treatment. Osteoporos-Int.; 7(1): 52-8, 1997
145. Mulder H, Struys A: Intermittend cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid
induced bone loss. Br J Rheumatology 33(4):348-50; 1994

146. Mulrow CD, Cornell JA, Herera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C: Hypertension in the elderly. Implications and Generalizability of randomized trials. *JAMA* 272:1932-8; 1994
147. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, et al: Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporos Int*; 4: 325-331; 1994.
148. Nguyen T, Sambrook P, Eisman JA: Sources of variability in bone mineral density measurements: implications for study design and analysis of bone loss. *J Bone Mineral Res* 12:124-135; 1993
149. Office for Health Technology Assessment: Single photon absorptiometry for measuring bone mineral density. Washington D.C.: U.S. Government Printing Office. 1986
150. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Onaya T, Miyazaki S, Kurosawa H, Nakamura T, Ogawa N: Effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tiss Int* 54:370-376; 1994
151. Orme-SM; Simpson-M; Stewart-SP; Oldroyd-B; Westmacott-CF; Smith-MA; Belchetz-PE: Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium supplementation. *Clin-Endocrinol-Oxf.* 41(2): 245-50, 1994
152. Ott SM, Chesnut CH: Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis: see comments. *Ann Intern Med* 110:267-274. 1989
153. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C: Effect of sacalcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates on established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 305:556-61; 1992
154. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS: Nasal Calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 30(4):435-42; 1989
155. Owen RA, Melton LJ, Ilstrup DM, Johnson KA, Riggs BL: Colles Fracture and Subsequent Hip Fracture Risk. *Clinical Orthopedics* 171:37-43; 1982a
156. Owen RA, Melton III LJ, Johnson KA, Ilstrup DM, Riggs BL: Incidence of Colles Fracture in a North American Community. *American Journal of Public Health* 72(6):605-607; 1982b
157. Pouilles JM; Tremollieres F; Roux C; Sebert JL; Alexandre C; Goldberg D; Treves R; Khalifa P; Duntze P; Horlait S; Delmas P; Kuntz D: Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporos-Int.* 7(3):213-8; 1997
158. Raspe H, Raspe A, Holzmann M, Leidig G, Scheidt-Nave C, Felsenberg D, Banzer D, Matthis C: Die Reliabilität radiologischer Befunde zur Differentialdiagnose der vertebralen Osteoporose. *Medizinische Klinik* 93 Suppl.II:34-40; 1998
159. Riggs LB, Hodgson SB, o'Fallon M, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ: Effect of Fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 322(12):802-809; 1990
160. Ringe JD: Definitive Diagnose und Differentialdiagnose. In: Ringe JD: Osteoporose. Walter de Gruyter Berlin, New York 1991.
161. Ringe JD: Osteoporose. Thieme Verlag Stuttgart - New York 1995.
162. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich R: Pre-Existing Fractures and Bone Mass Predict Vertebral Fracture Incidence in Women. *Annals of Internal Medicine* 114(11):919-923; 1991

163. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD: Predicting Vertebral Fracture Incidence from Prevalent Fractures and Bone Density Among Non-black, Osteoporotic Women. *Osteoporosis International* 3:120-126; 1993
164. Ross PD, Huang C, Davis J, et al: Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 16:325-332; 1995a.
165. Ross PD, Huang C, Davis JW, Wasnich RD: Vertebral dimension measurements improve prediction of vertebral fracture incidence. *Bone* 16 (4 Suppl): 267S-262S; 1995b
166. Rossini M, Gatti D, Zamberlan N, Bragra V, Dorizzi R, Adami S: Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 9(11):1833-1837; 1994
167. Rote Liste 1998. Rote Liste Service GmbH. ECV Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf, Württemberg, 1998
168. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman U, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 339(5):292-9; 1998
169. Sampietro-Colom L, Granados A, Rico R, Asua J: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Background paper three: A review of the evidence for reduction in bone loss and fractures through use of hormone replacement therapy and calcitonin. September 1996.
170. SBU: Bone Density Measurement - A systematic review. *Journal of Internal Medicine* 241 (Suppl. 739):1-60; 1997
171. Scheidt-Nave C, Felsenberg D, Kragl G, Bruckner T, Leidig-Bruckner G, Wüster C, Ziegler R: Vertebrale Deformität als Index der osteoporotischen Wirbelfraktur - eine externe Konstruktvalidierung anhand von Knochendichtemessdaten. *Medizinische Klinik* 93 Suppl.II:46-55; 1998
172. Schild HH, Heller M: Konventionelle Röntgendiagnostik. In: Schild HH, Heller M: Osteoporose. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1992
173. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ: Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 277(7):543-547; 1997
174. Schröder HM, Pedersen KK, Erlandsen M: Occurrence and Incidence of the Second Hip Fracture. *Clinical Orthopedics* 289:166-169; 1993
175. Seeley D, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR: Which Fractures are Associated with Low Appendicular Bone Mass in Elderly Women? *Annals of Internal Medicine* 115(11):837-842; 1991
176. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I; Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH: Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 333(20):1301-7; 1995
177. Silberstein EB; Schnur W: Cyclic oral phosphate and etidronate increase femoral and lumbar bone mineral density and reduce lumbar spine fracture rate over three years [published erratum appears in *J Nucl Med* 1992 Apr;33(4):497] *J-Nucl-Med.* 33(1):1-5; 1992

178. Simmons A, Barrington SF, O'Doherty MJ, Coakley AJ: Dual-energy X-ray absorptiometry normal reference range use within the UK and the effect of different normal ranges on the assessment of bone density. *Br J Radiol* 68:903-909; 1995.
179. Smith ML, Fogelman I, Hart DM: Effects of Etidronate disodium on bone turnover following surgical menopause. *Calcified Tissue International* 44:143-148; 1989
180. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1997. Metzler-Pöschel, Stuttgart, 1997
181. Stegman MR, Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM: The association of patellar ultrasound transmissions and forearm densitometry with vertebral fracture, number and severity: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int* 6:130-135; 1996.
182. Steiniche T, Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L: The Effects of Etidronate on Trabecular Bone Remodeling in Postmenopausal Spinal Osteoporosis: A Randomized Study Comparing Intermittent Treatment and an ADFR-Regime. *Bone* 12:155-163; 1991
183. Stock JL; Bell NH; Chesnut CH-3rd; Ensrud KE; Genant HK; Harris ST; McClung MR; Singer FR; Yood RA; Pryor-Tillotson S; Wie L; Santora AC 2nd: Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am-J-Med*. 103(4):291-7; 1997
184. Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genat HK, Sorensen O: Five Years of Clinical Experience with Intermittent Cyclical Etidronate for Postmenopausal Osteoporosis. *The Journal of Rheumatology* 23(9):1560-1564; 1996
185. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sørensen OH: Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mass and Fracture Rate of Women with Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 322:1265-71; 1990
186. Stromsoe K, Hoiseth A, Alho A, Kok WL: Bending Strength of the femur in relation to non-invasive bone mineral assessment. *J Biomech* 28(7):857-61; 1995
187. Struys A, Snelder AA, Mulder H: Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 99(3):235-42; 1995
188. Sturtridge W, Lentle B, Hanley DA: The use of bone density measurement in the diagnosis and management of osteoporosis. *Can Med Assoc J* 155:924-929, 1996
189. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 326:357-362; 1992.
190. Tobias JH, Dalzell N, Pazianas M, Chambers TJ: Cyclical Etidronate Prevents Spinal Bone Loss in Early Postmenopausal Women. *British Journal of Rheumatology* 36(5):616-613; 1997
191. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM: Prediction of perimenopausal fracture by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Mineral Res* 11:293-297; 1996.
192. Torgerson DJ, Reid DM: Osteoporosis prevention through screening: will it be cost effective? *Baillieres Clinical Rheumatology* 7(3):603-22; 1993
193. Tothill P: Cross-calibration of DXA scanners for spine measurements. *Osteoporos Int* 5:410-411; 1995

194. Tucci JR, Tonino RP, Ernkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC: Effect of 3 Years of Oral Alendronate Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The American Journal of Medicine* 101:488-501, 1996
195. Tuppurainen, M.; Kroger, H.; Honkanen, R.; Puntilla, E.; Huopio, J.; Saarikoski, S.; Alhava, E.: Risks of perimenopausal fractures--a prospective population-based study. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 74(8):624-8; 1995
196. Turner CH, Peacock M, Timmerman L, Neal JM, Johnston Jr. CC: Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporos Int*; 5:130-135; 1995.
197. University of Leeds: Screening for osteoporosis to prevent fractures: Should population based bone screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? Leeds, England, School of Public Health, University of Leeds; *Effective Health Care Bulletin*, 1992
198. van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Birkenhäger JC, Valkenburg HA: Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. *American Journal of Epidemiology* 132(1):123-135; 1990
199. van Staa TP; Abenhaim L; Cooper C: Use of cyclical etidronate and prevention of non vertebral fractures. *Br J Rheumatol.* 37(1): 87-94; 1998
200. von der Recke P, Hansen MA, Overgaard K, Christiansen C: The impact of degenerative conditions in the spine on bone mineral density and fracture risk prediction. *Osteoporos Int* 6:43-49; 1996
201. Wasnich RD, Davis JW, Ross PD: Spine Fracture Risk is Predicted by Non-Spine Fractures. *Osteoporosis International* 4:1-5; 1994
202. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, Yanover MJ, Mysiw WJ, Kohse L, Rao MB, Steiger P, Richmond B, Chesnut III CH: *New England Journal of Medicine* 323:73-9; 1990
203. Wildner M, Caspar W, Bergmann KE: Ein probabilistisches Modell zur Abschätzung des Lebenszeitrisikos osteoporotischer Frakturen. Poster, 41. Jahrestagung der GMDS, Bonn, 15.-19.9.1996
204. Wimalawansa SJ: Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density of the hip and vertebrae: four-year randomized study. *American Journal of Medicine* 99:36-42; 1995
205. Wimalawansa SJ: A Four Year Randomized Controlled Trial of Hormone Replacement and Bisphosphonate, Alone or in Combination, in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *The American Journal of Medicine* 104:219-226; 1998
206. Wolfhagen FH, vanBuuren HR, denOuden JW, Hop WC, vanLeeuwen JP, Schalm SW, Pols HA: Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 2682:325-30; 1997
207. Woolfe SH, DiGuseppi CG, Atkins D, Kamerow DB: Developing Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: Lessons learnt by the U.S. Preventive Services Task Force. *Annual Reviews of Public Health* 17:511-38; 1996
208. Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 19(1):61-109; 1998
209. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Genf: WHO 1994.

-
210. Yu W, Glüer CC, Grampp S, et al: Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 5:433-439; 1995
 211. Yusuf W, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA: Analysis and Interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized trials. *JAMA* 266:93-98; 1991

ANHANG

INHALTSVERZEICHNIS:

A.1	Anhang Kapitel C.2 (Methoden).....	126
A.1.1	Literaturrecherchen Kapitel C.3.....	126
A.1.2	Literaturrecherchen Kapitel C.4 und C.5	127
A.1.3	Qualitätsdokumentation HTA-Berichte	132
A.1.4	Literaturrecherche Bisphosphonate.....	136
A.1.5	Qualitätsdokumentation Bisphosphonatstudien.....	138
A.2	Anhang Kapitel C.3 (Beschreibung der Technologie).....	154
A.2.1	Methodik und Zusammenfassung des Osteodensitometriegutachtens von Lange et al., 1994	154
A.1.1	Studiendokumentation Kapitel C.3	165
A.3	Anhang Kapitel C.5 (Indikationsstellung).....	171
A.3.1	HTA-Berichte und ihre Quellen.....	171
A.4	Ergebnisse der Literaturrecherchen	175
A.4.1	Reviews	175
A.4.2	Bisphosphonate	187

TABELLENVERZEICHNIS ANHANG:

<i>Tabelle A-1: Suchlauf der Literaturrecherche für C.3</i>	126
<i>Tabelle A-2: Wissenschaftliche Zeitschriften, Handsuche für C.3</i>	127
<i>Tabelle A-3: Einrichtungen mit aktuellen HTA-Berichten zum Thema</i>	127
<i>Tabelle A-4: Recherchierte Datenbanken für Kapitel C.4 und C.5</i>	128
<i>Tabelle A-5: Suchstrategie „Reviews“ in Medline</i>	128
<i>Tabelle A-6: Suchstrategie „Reviews“ in der Cochrane Library</i>	130
<i>Tabelle A-7: Anzahl der Reviews zu Osteoporose in der Cochrane Library</i>	130
<i>Tabelle A-8: Suchstrategie „Reviews“ in HealthStar</i>	131
<i>Tabelle A-9: Suchstrategie „Alendronatstudien“, Medline 1990 bis 1998</i>	136
<i>Tabelle A-10: Suchstrategie „Etidronatstudien“, Medline 1990 bis 1998</i>	136
<i>Tabelle A-11: Suchstrategie „Etidronat- und Alendronatstudien“, CCTR 1998</i>	137
<i>Tabelle A-12: Checkliste 2a für Primärstudien</i>	139
<i>Tabelle A-13: Eingeschlossene Studien zur Bisphosphonattherapie, Evidenzeinstufung</i>	140
<i>Tabelle A-14: Ausgeschlossene Publikationen zu Alendronat</i>	146
<i>Tabelle A-15: Ausgeschlossene Publikationen zu Etidronat</i>	149
<i>Tabelle A-16: Studiencharakteristika von prospektiven Kohortenstudien</i>	165
<i>Tabelle A-17: Querschnittsstudien und retrospektive Kohortenanalysen</i>	168

A.1 Anhang Kapitel C.2 (Methoden)

A.1.1 Literaturrecherchen Kapitel C.3

Tabelle A-1: Suchlauf der Literaturrecherche für C.3; Medline Silverplatter 1993-1998 (Mai)

No.	Treffer:	Request
1	3357	"BONE-DENSITY"/ all subheadings
2	3478	OSTEOPOROSIS
3	2663	explode "OSTEOPOROSIS"/ all subheadings
4	3478	#2 or #3
5	5340	#1 or #4
6	2289	DENSITOMETRY
7	1056	#5 and #6
8	24972	LA = GERMAN
9	18	#7 and #8
10	1003670	LA = ENGLISH
11	947	#7 and #10
12	21219	LA = FRENCH
13	8	#7 and #12
14	973	#9 or #11 or #13
15	809956	TG = "HUMAN"
16	899	#14 and (TG = "HUMAN")
17	336918	TG = ANIMAL
18	851	#16 not #17
19	4449	PHOTON
20	1428	ABSORPTIOMETRY
21	329	"PHOTON ABSORPTIOMETRY"
22	554	SPA
23	88	DPA
24	89	DPX
25	18875	QUANTITATIVE
26	28874	COMPUTER
27	27899	TOMOGRAPHY
28	3	"QUANTITATIVE COMPUTER TOMOGRAPHY"
29	80	QCT
30	152	#18 and (#21 or #22 or #23 or #24 or #28 or #29)
31	6700	DUAL
32	20177	ENERGY
33	8917	X-RAY
34	1428	ABSORPTIOMETRY
35	975	"DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY"
36	54	DUAL-PHOTON
37	8917	X-RAY
38	1428	ABSORPTIOMETRY
39	8	"DUAL-PHOTON X-RAY ABSORPTIOMETRY"
40	218	DEXA
41	4515	DEXAMETH*
42	197	#40 not #41
43	391	#18 and (#35 or #39 or #42)
44	477	#30 or #43
45	141216	REVIEW in PT
46	34	#44 and #45
47	10697	FRACTUR*
48	137	#44 and #47
49	328	#44 not (#48 or #46)

Handsuche für Kapitel C.3

Tabelle A-2: Wissenschaftliche Zeitschriften, Handsuche für C.3

Wissenschaftliche Zeitschriften
New England Journal of Medicine
The Lancet
British Medical Journal
Osteoporosis International
International Journal of Epidemiology
European Journal of Public Health
Deutsche Medizinische Wochenschrift
Medizinische Klinik
Der Internist

Die weitere manuelle Selektion erfolgte nach folgenden Einschlusskriterien: Prospektive Kohortenstudien oder retrospektive Kohortenanalysen bzw. Querschnittsstudien mit Erhebung einer Frakturanamnese; Erscheinen nach Fertigstellung des Gutachtens von 1993.

Diese Literaturrecherche erbrachte insgesamt 33 Publikationen, die den Einschlusskriterien entsprachen. Details zu den Arbeiten sind Tabelle A-16 und Tabelle A-17 in diesem Anhang zu entnehmen

A.1.2 Literaturrecherchen Kapitel C.4 und C.5**Tabelle A-3:** Einrichtungen mit aktuellen HTA-Berichten zum Thema

Doku 1: HTA-Reports, Reviews, Richtlinien	
Review: Osteodensitometrie bei Osteoporose	
berücksichtigte Einrichtungen:	
CRD	<input type="checkbox"/>
Cochrane-Collaboration	<input checked="" type="checkbox"/>
UKCHO	<input type="checkbox"/>
KEZ / ZFR	<input type="checkbox"/>
SBU	<input checked="" type="checkbox"/>
TNO-VG	<input type="checkbox"/>
AHCPR	<input checked="" type="checkbox"/>
CCOHTA	<input type="checkbox"/>
ECRI	<input type="checkbox"/>
Andere:	<input checked="" type="checkbox"/>
INAHTA	
BCOHTA	

Berichte aus den angekreuzten Einrichtungen wurden im vorliegenden Gutachten direkt zitiert. Die HTA-Berichte aus den Einrichtungen BCOHTA, INAHTA und SBU stellen allerdings ihrerseits systematische Übersichten über zusammengefasste In-

formationen dar, so daß Inhalte aus Arbeiten einer Reihe weiterer Institutionen in dieses Gutachten eingeflossen sind (vergl. Anhang zu Kapitel C.5).

Tabelle A-4: Recherchierte Datenbanken für Kapitel C.4 und C.5

Doku 2: Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien		
Review: Osteodensitometrie bei Osteoporose		
berücksichtigte Jahrgänge von: 1990		bis: 1998
Datenbanken:		
MEDLINE	<input checked="" type="checkbox"/>	
EMBASE	<input type="checkbox"/>	
DARE	<input checked="" type="checkbox"/>	
CC	<input checked="" type="checkbox"/>	
TA-Datenbanken	<input checked="" type="checkbox"/>	
Andere:		
Healthstar	<input checked="" type="checkbox"/>	
HSTAT	<input checked="" type="checkbox"/>	
SOMED	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<input checked="" type="checkbox"/>	
weitere Datenquellen:		
(falls ja, bitte gesondert spezifizieren)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Referenzlisten	<input checked="" type="checkbox"/>	aller berücksichtigten Publikationen
Kongressbände	<input checked="" type="checkbox"/>	ISTHAC, 1997
Expertenbefragung	<input checked="" type="checkbox"/>	EVOS-Studiengruppe
Fachgesellschaften	<input type="checkbox"/>	
Forschungseinrichtungen	<input type="checkbox"/>	
Andere	<input type="checkbox"/>	

Zur Darstellung des Krankheitsbildes "osteoporotische Fraktur" wurde in den Datenbanken Medline, Health Star, Cochrane Library, HSTAT und SOMED mit folgenden Strategien nach systematischen Übersichten zum Thema recherchiert:

a) Medline

Die Literaturrecherche für die Kapitel C.4 und C.5 wurde zunächst in Medline nach einer modifizierten Cochrane-Suchstrategie durchgeführt, die sicherstellt, daß keine systematischen Übersichten übersehen werden (hohe Sensitivität). Nach dieser Strategie wurden für den Publikationszeitraum 1995 bis 1998 965 Übersichtsarbeiten gefunden. Die Suchstrategie wurde daher so modifiziert, daß nur streng systematische Literaturübersichten erfaßt wurden (hohe Spezifität). Die Recherche umfasste den Publikationszeitraum 1990 bis 1998.

Tabelle A-5: Suchstrategie „Reviews“ in Medline

Schritt:	Treffer:	Terminus:
1	3031	META-ANALYSIS in PT
2	3836	META-ANALYSIS
3	4246	(META-ANALYSIS in PT) or (META-ANALYSIS in MESH)
4	4130	META-ANAL*
5	205	METAANAL*

Fortsetzung Tabelle A-5:

6	4235	META-ANAL* or METAANAL*
7	54933	QUANTITATIV*
8	87750	REVIEW
9	54933	QUANTITATIV*
10	9409	OVERVIEW
11	62	(QUANTITATIV* REVIEW) OR (QUANTITATIV* OVERVIEW)
12	18215	SYSTEMATIC*
13	87750	REVIEW
14	18215	SYSTEMATIC*
15	9409	OVERVIEW
16	388	(SYSTEMATIC* REVIEW) OR (SYSTEMATIC* OVERVIEW)
17	7034	METHODOLOGIC*
18	87750	REVIEW
19	7034	METHODOLOGIC*
20	9409	OVERVIEW
21	59	(METHODOLOGIC* REVIEW) OR (METHODOLOGIC* OVERVIEW)
22	1952	INTEGRATIVE
23	294140	RESEARCH
24	143825	REVIEW*
25	294140	RESEARCH
26	11895	INTEGRATION*
27	11	(INTEGRATIVE RESEARCH REVIEW*) OR (RESEARCH INTEGRATION*)
28	54933	QUANTITATIV*
29	124337	SYNTHESES*
30	24	QUANTITATIV* SYNTHESES*
31	4605	#3 or #11 or #16 or #21 or #21 or #27 or #30
32	2864	MEDLINE
33	211	MEDLARS
34	109	EMBASE
35	16	SCISEARCH
36	17	PSYCHINFO
37	8	PSYCINFO
38	29	PSYCHLIT
39	17	PSYCLIT
40	3027	MEDLINE or MEDLARS or EMBASE or SCISEARCH or PSYCHINFO or PSYCINFO or PSYCHLIT or PSYCLIT
41	50373	HAND
42	20599	SEARCH*
43	6452	MANUAL
44	20599	SEARCH*
45	241	HAND SEARCH* OR MANUAL SEARCH*
46	5607	ELECTRONIC
47	14189	DATABASE*
48	1153	BIBLIOGRAPHIC
49	14189	DATABASE*
50	890	POOLING
51	4812	POOLED
52	682448	ANALYS*
53	815	MANTEL
54	432	HAENSZEL
55	231	PETO
56	61	DERSIMONIAN
57	26061	FIXED
58	1009666	EFFECT *

Fortsetzung Tabelle A-5:

59	2744	ELECTRONIC DATABASE* OR BIBLIOGRAPHIC DATABASE* OR POOLING OR POOLED ANALYS* OR MANTEL HAENSZEL OR PETO OR DERSIMONIAN OR FIXED EFFECT*
60	5586	#40 or #45 or #59
61	9415	#31 or #60
62	6156	explode "OSTEOPOROSIS"/ all subheadings
63	7369	"BONE-DENSITY"/ all subheadings
64	10781	#69 or #70
68	43	#61 and #64

b) Cochrane Library

Tabelle A-6: Suchstrategie „Reviews“ in der Cochrane Library

Schritt:	Treffer:	Suchtermini:
#1	588	Osteoporosis / Me
#2	959	Oseoporosis
#3	938	Bone density / Me
#4	698	Bone near Density
#5	1138	#1 or #2 or #3 or #4 / 1990 - 1998

Die 1138 Treffer verteilten sich wie folgt auf die unterschiedlichen **Reviewdatenbanken**:

Tabelle A-7: Anzahl der Reviews zu Osteoporose in der Cochrane Library

Datenbank:	Treffer:
<i>Cochrane Database of Systematic Reviews:</i>	
Vollständige Reviews:	10
Protokolle:	29
<i>DARE:</i>	
Abstracts of Quality Assessed Systematic Reviews:	7
ACP Journal Club: Abstracts of Reviews:	2
Andere bewertete Reviews:	5
Andere Reviews:	2
INHATA-Projekte:	19
Gesamt:	74
Gesamt, ohne Protokolle:	43

Unter den 19 Publikationen in der INAHTA-Projektband befanden sich drei HTA-Berichte (Green et al., 1997; SBU, 1996 und INAHTA, 1996) die ihrerseits systematische Reviews auf der Grundlage von HTA-Berichten darstellen. Alle anderen in der INHATA Recherche gefundenen Publikationen waren, mit einer Ausnahme in den drei Übersichten enthalten. Bei der Ausnahme handelt es sich um die Kostenanalyse zu Bisphosphonaten von Milne et al., 1998, die in der kurzen verbliebenen Zeit für die Verfassung dieses Gutachtens nicht zu erhalten war. Ein weiterer HTA-

Bericht der AHCPR zur Osteodensitometrie bei Osteoporose unter Steroidbehandlung bildete die Grundlage für die Ausführungen in Kapitel C.5.2.5. Die methodische Qualität aller vier HTA-Berichte ist in diesem Anhang, im Anschluß an die Darstellung der Literaturrecherchen, dokumentiert.

c) Health Star

Tabelle A-8: Suchstrategie „Reviews“ in HealthStar

Schritt:	Treffer:	Terminus:
1	9113	osteoporosis/ Me OR bone density / Me OR osteoporosis (tw) OR osteoporosis (kw) OR bone density (tw) OR bone density (kw)
2	1693	1 AND review (pt)
3	1693	2 AND human (mh)
4	20	3 AND not med (si) (exclude medline overlap)
Gesamt:	20	

d) HSTAT

In der Datenbank HSTAT fanden sich nach Eingabe des Begriffes „osteoporosis“ 20 Publikationen in 13 Datenbanken, die den Suchbegriff enthielten (vergl. Ergebnisse der elektronischen Literaturrecherche „Reviews“ - letzter Teil dieses Anhangs).

e) SOMED

Die Recherche in der Datenbank SOMED des Landesinstitutes für öffentliche Gesundheit fand unter dem Suchbegriff „Osteoporose“ in den Jahrgängen 1990 bis 1998 78 Publikationen. Eine weitere automatisierte Eingrenzung auf systematische Reviews ließ das Suchprogramm nicht zu, so daß die Auswahl manuell erfolgen mußte. Unter den 78 Zitaten befanden sich 40 Übersichtsarbeiten, von denen nur bei einer (Lange et al., 1996) auf eine systematische Methodik bei der Reviewerstellung geschlossen werden konnte.

Zusammenfassung Literaturrecherche „Reviews“:

Die oben dokumentierten Recherchen in den elektronischen Datenbanken fanden 108 Zitate zu systematischen Übersichten zum Thema Osteoporose und Knochendichte. Eine systematische Aufarbeitung des kompletten Materials zur evidenzbasierten Darstellung aller Aspekte des Krankheitsbildes war angesichts des vorgegebenen Zeitrahmens für dieses Gutachten nicht möglich. Es wurden daher einige Arbeiten in den Ausführungen des Kapitels C.4 im Text zitiert, das Kapitel C.5 orientiert sich an den Aussagen der oben genannten aktuellen HTA-Berichte, deren methodische Qualität in den folgenden Tabellen dokumentiert ist. Die Darstellungen werden ergänzt durch Aussagen von Einzelstudien, die aus der Durchsicht von Referenzlisten, gezielten Einzelrecherchen und Expertenhinweise erhalten wurden.

A.1.3 Qualitätsdokumentation HTA-Berichte

Checkliste 1a:	Kontextdokumente			
Bericht Nr.:	Osteodensitometrie bei Osteoporose			
Titel:	Bone Density Measurement - A Systematic Review			
Autoren:	SBU			
Quelle:	Journal of Internal Medicine 241 (Suppl.:739); 1997			
Dokumenttyp	HTA-Bericht <input checked="" type="checkbox"/>	Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:	Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/>	Kliniker <input checked="" type="checkbox"/>	Patienten <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>

Klas	A Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?	Klas	D Methodik der Informationssynthese			
I	1. Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?*	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:				I	Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		E Ergebnisse / Schlußfolgerungen			
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c) Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QA	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d) Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen? ***	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e) Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f) Indikationen**	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QC	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	g) Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	6. Ist ein "Update der Publikation eingeplant?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	h) Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Klas F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen				
I	i) Versorgungsstrukturen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
I	j) Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas B Methodik der Informationsgewinnung						c) Indikationsstellung? ****	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas C Methodik der Bewertung und Dokumentation:									
QA	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
QC	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
QC	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlußgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
QC	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
QC	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					

* keine Frageformulierung; Gliederungspunkte

** ist Gegenstand der Bewertung

***nur für Teilaspekte

Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ?
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.
Abschließende Beurteilung:
Die vorliegende Publikation wird: <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen

Checkliste 1a:	Kontextdokumente			
Bericht Nr.:	Osteodensitometrie bei Osteoporose			
Titel:	INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures			
Autoren:	Hailey D, Sampietro -Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T			
Quelle:	INAHTA, Sept. 1996 und Int. J. Technology Assessment in Health Care, 14(2):237-255; 1998			
Dokumenttyp	HTA-Bericht <input checked="" type="checkbox"/>	Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:	Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/>	Kliniker <input type="checkbox"/>	Patienten <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>

Klas	A Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I	1. Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung*	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c) Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d) Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	e) Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f) Indikationen**	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g) Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h) Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i) Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j) Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Methodik der Informationsgewinnung			
QA	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C Methodik der Bewertung und Dokumentation:			
QA	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlußgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?***	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Klas	D Methodik der Informationssynthese			
I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden zur Ergänzung der Datenglage eigene Erhebungen durchgeführt:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Ergebnisse / Schlußfolgerungen				
QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen? - der Schlußfolgerungen -	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update der Publikation eingeplant?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* sehr knapp
 ** ist Gegenstand der Bewertung
 *** teilweise

Bitte im Text kommentieren:Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ?

Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.

Abschließende Beurteilung:
 Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ausgeschlossen

A.1.4 Literaturrecherche Bisphosphonate

a) Medline

Tabelle A-9: Suchstrategie „Alendronatstudien“, Medline 1990 bis 1998 (Mai); WinSpis, Silverplatter

Schritt:	Treffer:	Suchbegriff:
1	126	"ALENDRONATE"/ all subheadings
2	2191548	TG = "HUMAN"
3	103	#1 and (TG = "HUMAN")
4	186986	LETTER in PT
5	88	#3 not (LETTER in PT)
6	57212	PT = EDITORIAL
7	81	#5 not (PT = EDITORIAL)
8	281	ALENDRONATE
9	2191548	TG = "HUMAN"
10	200	#8 and (TG = "HUMAN")
11	186986	PT = LETTER
12	179	#10 not (PT = LETTER)
13	57212	PT = EDITORIAL
14	167	#12 not (PT = EDITORIAL)
15	86	#14 not #7
16	167	#15 or #7

Tabelle A-10: Suchstrategie „Etidronatstudien“, Medline 1990 bis 1998 (Mai); WinSpis, Silverplatter

Schritt:	Treffer:	Suchbegriff:
1	427	"ETIDRONATE-DISODIUM"/ all subheadings
2	2168725	TG = "HUMAN"
3	316	#1 and (TG = "HUMAN")
4	185347	PT = "LETTER"
5	21	#3 and (PT = "LETTER")
6	295	#3 not #5
7	56598	PT = "EDITORIAL"
8	15	#6 and (PT = "EDITORIAL")
9	280	#6 not #8
10	25513	PT = "CASES"
11	4	#9 and (PT = "CASES")
12	276	#9 not #11
13	359510	PT = "REVIEW"
14	64	#12 and (PT = "REVIEW")
15	212	#12 not #14
16	513	ETIDRONATE
17	2191548	TG = "HUMAN"
18	393	#16 and (TG = "HUMAN")
19	186986	LETTER in PT
20	371	#18 not (LETTER in PT)
21	57212	EDITORIAL in PT
22	355	#20 not (EDITORIAL in PT)
23	25802	CASES in PT
24	349	#22 not (CASES in PT)
25	363384	REVIEW in PT

Fortsetzung Tabelle A-10

26	249	#24 not (REVIEW in PT)
27	37	#26 not #15
28	249	#27 or #15

b) Cochrane Controlled Trials Register

Tabelle A-11: Suchstrategie „Etidronat- und Alendronatstudien“, Cochrane Controlled Trials Register, Issue 4, 1998

Schritt:	Treffer:	Suchbegriff:
1	588	Osteoporosis / Me
2	913	Osteoporosis
3	913	#1 or #2
4	89	Etidronate-Disodium / Me
5	18	Alendronate / Me
6	113	Etidronate
7	53	Alendronate
8	141	((#4 or #5) or #6) or #7)
9	66	(#3:SO and #8:SO)

Unter den 66 kontrollierten Studien aus dem Cochrane Controlled Trials Register fanden sich zwei Doppelnennungen; von den verbleibenden 64 Arbeiten waren 58 auch in den Ergebnissen der Medline Recherchen enthalten. Unter den 5 Arbeiten, die von der Medlinerecherche nicht erfaßt wurden, befanden sich zwei randomisierte kontrollierte Studien (Tobias et al., 1997 und Rossini et al., 1994), sowie eine randomisierte Studie ohne Plazebokontrollen (Wimalawansa, 1998). Von den verbleibenden zwei Arbeiten konnte eine aus der Fernleihe nicht erhalten werden (Frediani, 1998), die andere hatte keinen direkten Themenbezug (Skingle & Crisp, 1994).

c) Health Star

Die Recherche in Health Star fand keine Publikationen von klinischen Studien zu Alendronat / Etidronat, die in der Medlinerecherche nicht erfaßt wurden.

d) Referenzlisten / Expertenkontakte

Aus Referenzlisten und durch Hinweise von Experten wurden zwei weitere kontrollierte Studien identifiziert: Cummings et al., 1997 (nur als Abstract eines Kongressbeitrages) und Smith et al., 1989.

Alle aufgefundenen Publikationen wurden weiter nach folgenden Kriterien selektiert:

- Publikationstyp: Klinische Studie mit Alendronat / Etidronat (RCT, andere prospektive Studien mit Kontrollgruppen), Meta-Analyse oder systematische Übersicht.

- Indikation für den Bisphosphonateinsatz: Tertiärprävention/Therapie, Sekundär- oder Primärprävention der *primären* Osteoporose.
- Untersuchte Outcomes: Frakturen und/oder BMD.
- Orale Verabreichung des Medikamentes.
- Publikation in englischer, deutscher, französischer oder spanischer Sprache.

40 Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien. Die methodische Qualität wurde mit der Checkliste 2a für Primärstudien dokumentiert (s. Tabelle A-12), die bibliographischen Angaben der eingeschlossenen Studien, Studientyp, Studienmedikament und Einstufung der Evidenz nach der Skala des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen sind in Tabelle A-13 dargestellt. Kürzel und Ausschlußgrund für nicht berücksichtigte Publikationen können den Tabellen A-14 und A-15 entnommen werden.

Die vollständige Ergebnisdokumentation aller Literaturrecherchen in Form einer Literaturliste bildet den letzten Teil dieses Anhangs.

A.1.5 Qualitätsdokumentation Bisphosphonatstudien

Alle 40 Publikationen wurden anhand der Checkliste 2a für Primärstudien (Tabelle A-12) auf methodische Qualität überprüft. Aus Platzgründen wurden die Studiencharakteristika und die Bewertung der Evidenz nur tabellarisch dargestellt (Tabelle A-13).

Tabelle A-12: Checkliste 2a für Primärstudien

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)													
Bericht Nr.:													
Titel:													
Autoren:													
Quelle:													
Dokumenttyp RCT: <input type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>													
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>													
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			Ja	Nein	?	E Outcome Messung					
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?			
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfaßt?			
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfaßt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?			
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfaßt?			
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F Drop Outs			Ja	N	?
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			
B Zuordnung und Studienteilnahme							QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	G Statistische Analyse					
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			
C Intervention / Exposition							QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfaßt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?			
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Beurteilung:					
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfaßt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Die vorliegende Publikation wird:					
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	berücksichtigt <input type="checkbox"/>					
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					
D Studienadministration							Legende:						
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Klass. Klassifikation der Frage					
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfasst; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet					
							I Frage, mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung						

Tabelle A-13: Eingeschlossene Studien zur Bisphosphonattherapie, Evidenzeinstufung

Randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer Etidronat-/ Alendronattherapie auf Frakturaten und/oder Knochendichte					
Nr.	Quelle	Design	Indikation	Substanz	Evidenz-klasse
1	Meunier PJ: Oral Alendronate Increases Bone Mineral Density and Reduces Vertebral Fracture Incidence in Postmenopausal Women with Osteoporosis. British Journal of Rheumatology 36(Suppl.1): 15-19; 1997	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
2	Pouilles JM, Tremolieres F, Roux C, Sebert JL, Alexandre C, Goldberg D, Treves R, Khalifa P, Duntze P, Horlait S, Delmas P, Kuntz D: Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. Osteoporos Int. 7(3): 213-8; 1997	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
3	Smith ML, Fogelman I, Hart DM: Effects of Etidronate disodium on bone turnover following surgical menopause. Calcified Tissue International 44:143-148; 1989 (chirurgische Menopause)	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
4	Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Royle H, Kos S: The effect of low dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. Osteoporosis International 3:71-75; 1993	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
5	Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I: The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2 year, double blind, placebo controlled study. Am J Med. 103(2): 92 ;1997	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
6	Wimalawansa SJ: Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density of the hip and vertebrae: four year randomized study. American Journal of Medicine 99:36-42; 1995	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
7	Tobias JH, Dalzell N, Pazianas M, Chambers TJ: Cyclical Etidronate Prevents Spinal Bone Loss in Early Postmenopausal Women. British Journal of Rheumatology 36(5):616-613; 1997 (Publikation als Leserbrief)	RCT	Sekundärprävention	Etidronat	I
8	Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sørensen OH: Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mass and Fracture Rate of Women with Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine 322:1265-71; 1990	RCT	Tertiärprävention	Etidronat	I

Fortsetzung Tabelle A-13

9	Watts NB , Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, Yanover MJ, Mysiw WJ, Kohse L, Rao MB, Steiger P, Richmond B, Chesnut III CH: Intermittent Cyclical Etidronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine 323:73-9; 1990	RCT	Tertiärprävention	Etidronat	I
10	Hosking D , Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. N Engl J Med. Feb 338(8): 485-92; 1998	RCT	Primärprävention	Alendronat	I
11	McClung M , Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan G el H, Reda C, Yates AJ, Ravn P: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group [see comments]. Ann Intern Med.; 128(4): 253-61; 1998	RCT	Primärprävention	Alendronat	I
12	Harris S , Dawson Hughes B: Rates of changes in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. Bone Miner 17(1):87-95; 1992	RCT	Primärprävention	Alendronat	I
13	Cummings SR , Black DM, Thompson DE: Alendronate reduces the risk of vertebral fractures: Results of the Fracture Intervention Trial. Abstract; Journal of Bone and Mineral Research 12(Suppl. 1) Abstract 188, 1997	RCT	Sekundärprävention	Alendronat	I
14	Chesnut CH 3rd , McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD et al: Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med. 99(2): 144-52; 1995	RCT	Sekundärprävention	Alendronat	I
15	Adami S , Passeri M, Ortolani S, Brogini M, Carratelli L, Caruso I, Gandolini G, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, et al: Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis.. Bone. 17(4): 383-90; 1995	RCT	Sekundärprävention	Alendronat	I
16	Rossini M , Gatti D, Zamberlan N, Bragra V, Dorizzi R, Adami S: Long term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 9(11):1833-1837; 1994	RCT	Sekundärprävention	Alendronat	I

Fortsetzung Tabelle A-13

	Quelle	Design	Indikation	Substanz	Evidenz-klasse
17	Bone HG , Downs RW Jr, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, McClung MR, Kimmel DB, Gertz BJ, Hale E, Polvino WJ: Dose response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. J Clin Endocrinol Metab. 82(1): 265-74; 1997	RCT	Sekundär-/Tertiärprävention	Alendronat	I
18	Black DM , Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE: Randomised Trial of Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women with existing Vertebral Fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348(9041):1535-1541, 1996	RCT	Tertiärprävention	Alendronat	I
19	Liberman UA , Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ, Karpf DB: Effect of oral Alendronate on Bone Mineral Density and the Incidence of Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine 333:1437-43; 1995	RCT	Tertiärprävention	Alendronat	I
Weiterführung bzw. Nachbeobachtung nach Ende des geplanten Studienzeitraums:					
1	Miller PD , Watts NB, Licata AA, Harris T, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyi MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH: Cyclical Etidronate in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Efficacy and Safety after Seven Years of Treatment. The American Journal of Medicine 103:469-476; 1998	Studie von Watts et al., 1990 , offen weitergeführt	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
2	Harris ST , Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH 3d: Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments] Am J Med. 95(6): 557-67; 1993	Studie von Watts et al., 1990 , offen weitergeführt	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
3	Stock JL , Bell NH, Chesnut CH 3rd, Ensrud KE, Genant HK, Harris ST, McClung MR, Singer FR, Yood RA, Pryor Tillotson S, Wei L, Santora AC 2nd: Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. Am J Med. 103(4): 291-7; 1997	Studie von Chesnut et al., 1995 ; weiterbeobachtet	Sekundärprävention	Alendronat	Ilc

Fortsetzung Tabelle A-13

	Quelle	Design	Indikation	Substanz	Evidenz-klasse
4	Storm T , Kollerup G, Thamsborg G, Genat HK, Sorensen O: Five Years of Clinical Experience with Intermittent Cyclical Etidronate for Postmenopausal Osteoporosis. The Journal of Rheumatology 23(9):1560-1564; 1996	Studie von Storm et al, 1990 , offen weitergeführt	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
Publikationen, die Teilaspekte der genannten Studien berichten:					
Nr.	Referenz:	Originalpublikation:	Inhalt:		
1	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. Archives of Internal Medicine 157:2617-2624; 1997	Black et al., 1996	Subgruppenanalyse		
2	Devogelaer JP , Broll H, Correa Rotter R, Cumming DC, NagantDeDeuxchaisnes C, Geusens P, Hosking P, Jaeger P, Kaufman JM, Lette M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Pleza K, Santora AC, Yates AJ, Yuan W: Oral Alendronate Induces Progressive Increases in Bone Mass of the Spine, Hip, and Total Body Over 3 Years in Postmenopausal Women With Osteoporosis. Bone 18(2):141-150; 1996	Liberman et al., 1996	Nicht-U.S.-Studienarm		
3	Tucci JR , Tonino RP, Ernkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC: Effect of 3 Years of Oral Alendronate Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. The American Journal of Medicine 101:488-501, 1996	Liberman et al., 1996	U.S.-Studienarm		
4	Adami S , Baroni MC, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Ortolani S, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin.. Osteoporos Int. 3 Suppl 3: S21-7; 1993	Adami et al., 1995	Interimsergebnisse		
5	Buffo L , Rossini M, Buoncristiano A, Girardello S, Zamberlan N, Diani F, Adami S: [Diphosphonates: and alternative to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. Experience with alendronate] Minerva Ginecol. 48(6): 263-72; 1996 (nur Abstract)	Rossini et al., 1994	Doppelpublikation		

Fortsetzung Tabelle A-13

Meta Analysen randomisierter kontrollierter Studien:					
Nr.	Quelle	Design	Indikation	Substanz:	Evidenz-klasse
1	Cardona JM , Pastor E: Calcitonin Versus Etidronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta Analysis of Published Clinical Trials. Osteoporosis International 7:165-174; 1997	Meta-Analyse	Sekundär / Tertiärprävention	Etidronat	(I)*
2	Karpf DB , Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups [see comments]. JAMA 277(14):1159-64; 1997	Meta-Analyse	Primär /, Sekundär / Tertiärprävention	Alendronat	(I)*
Weitere prospektive Studien zur Wirksamkeit einer Etidronat-/ Alendronattherapie auf Frakturraten und/oder Knochendichte: Randomisierte Studien ohne Plazebokontrollen:					
1	Hasling C , Charles P, Tagehoj Jensen F, Mosekilde L: A Comparison of the Effect of Oestrogen/Progestogen, High Dose Oral Calcium, Intermittent Cyclical Etidronate and an ADFR Regime on Calcium Kinetics and Bone Mass in Postmenopausal Women with Spinal Osteoporosis. Osteoporosis International 4:191-203; 1994	RCT, ohne Plazebokontrollen	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
2	Steiniche T , Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L: The Effects of Etidronate on Trabecular Bone Remodeling in Postmenopausal Spinal Osteoporosis: A Randomized Study Comparing Intermittent Treatment and an ADFR Regime. Bone 12:155-163; 1991	RCT, ohne Plazebokontrollen	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
3	Wimalawansa SJ : A Four Year Randomized Controlled Trial of Hormone Replacement and Bisphosphonate, Alone or in Combination, in Women with Postmenopausal Osteoporosis. The American Journal of Medicine 104:219-226; 1998	RCT, ohne Plazebokontrollen	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
4	Montessori ML , Scheele WH, Netelenbos JC, Kerkhoff JF, Bakker K: The use of etidronate and calcium versus calcium alone in the treatment of postmenopausal osteopenia: results of three years of treatment.. Osteoporos Int., 7(1): 52-8; 1997	RCT (offen)	Sekundär- / Tertiärprävention	Etidronate	I

Fortsetzung Tabelle A-13

Kontrollierte Studien ohne Randomisierung:					
Nr.	Quelle	Design	Indikation	Substanz	Evidenzklasse
1	Miller PD , Neal BJ, McIntyre DO, Yanover MJ, Anger MS, Kowalski L: Effect of Cyclical Therapy with Phosphorus and Etidronate on Axial Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporotic Women. <i>Osteoporosis International</i> 1:171-176; 1991	prospektive Interventionsstudie	Tertiärprävention	Etidronat	IIb
2	Chaouat D , Belange G, Danan S, De Vernejoul MC, Faures Quenet B, Chaouat Y: [A one year prospective study of disodium etidronate versus 17 beta estradiol in the prevention of postmenopausal osteoporosis] <i>Rev Rhum Ed Fr.</i> 60(5): 353-8; 1993; (nur Abstract)	prospektive Interventionsstudie	Primärprävention	Etidronat	IIb
3	Lyritys GP ; Tsakalakos N; Paspatis I; Skarantavos G; Galanos A; Androulakis C: The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four year study. <i>Clin Rheumatol.</i> 1997 Jun; 16(4): 354-60	prospektive Interventionsstudie	Tertiärprävention	Etidronat	IIa
4	Silberstein EB , Schnur W: Cyclic oral phosphate and etidronate increase femoral and lumbar bone mineral density and reduce lumbar spine fracture rate over three years [published erratum appears in <i>J Nucl Med</i> 1992 Apr;33(4):497] <i>J Nucl Med.</i> 33(1): 1-5; 1992	prospektive Interventionsstudie	Sekundärprävention	Etidronat	IIb
Effectiveness Studien:					
1	van Staa TP ; Abenhaim L; Cooper C: Use of cyclical etidronate and prevention of non vertebral fractures. <i>Br J Rheumatol.</i> 37(1): 87-94; 1998	Retrospektive observationelle Studie Praxis-setting	Sekundär- / Tertiärprävention	Etidronat	IIc
2	Orme SM , Simpson M, Stewart SP, Oldroyd B, Westmacott CF, Smith MA, Belchetz PE: Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium supplementation. <i>Clin Endocrinol Oxf.</i> 245 50; 1994	Retrospektive observationelle Studie Praxis-setting	Sekundär- / Tertiärprävention	Etidronat	IIc

* Meta-Analysen sind in den Evidenzklassen des Bundesausschuß nicht vorgesehen

Tabelle A-14: Publikationen zu Alendronat, die bei der systematischen Informationszusammenstellung nicht berücksichtigt wurden. Kürzel und Ausschlußgrund.

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
1.	AACE, 1996	Praxisrichtlinien
2.	Aaseth et al., 1998	Übersicht
3.	Abbott TA, 1996	Übersicht
4.	Adachi, 1998	Übersicht
5.	Adami et al., 1994a	Sonderfall M. Paget
6.	Adami et al., 1994b	Pharmakodynamik
7.	Adami et al., 1997a	Sonderfall: reflektorisches sympathisches Dystrophie Syndrom
8.	Adami, 1997b	Sonderfall (Prostata-Karzinom)
9.	Am J Health Syst Pharm, ohne Autor, 1995a	Nachricht
10.	Am J Health Syst Pharm, ohne Autor, 1995b	Nachricht
11.	Am J Health Syst Pharm, ohne Autor, 1996	Nachricht
12.	Anderson, 1993	Kommentar
13.	Apone et al, 1997	Molekulare Mechanismen
14.	Arteaga-de-Murphy, 1997	Verwendung als Markierung in Knochenscans
15.	Ashwort L, 1997	Patienteninformation
16.	Atkinson H, 1996	Übersicht
17.	Barzel US, 1996	Übersicht
18.	Bauer et al., 1995	Diagnostik
19.	Bell et al., 1997	Übersicht
20.	Bellantoni MF, 1996	Übersicht
21.	Bettica et al, 1997	Molekulare Mechanismen
22.	Black, 1993	Studiendesign
23.	Body et al., 1996	Übersicht: bei Malignompatienten
24.	Bonde et al, 1997	Molekulare Mechanismen
25.	Bowman & Spangler, 1997	Übersicht
26.	Braga et al., 1995	Diagnostik
27.	Brager R, 1997	Übersicht
28.	Budayr et al., 1994	Hyperkalzämie bei Malignom
29.	Busi & Cataloni, 1995	Fallserie
30.	Cameron RB, 1997	Fallbericht, Nebenwirkungen
31.	Chavassieux et al., 1997	Histologie
32.	Chesnut et al., 1993	Kurzzeittherapie
33.	Colina et al., 1997	Fallbericht, Nebenwirkungen
34.	De Groen et al., 1996	Nebenwirkungen
35.	Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1996	Übersicht
36.	Diener KM, 1996	Übersicht Schmerzkontrolle
37.	Earnshaw et al., 1997	Übersicht
38.	Endo et al., 1996	Molekularbiologie
39.	Ensrud et al. 1997	keine therapeutische Studie
40.	Falcini et al., 1996	Molekulare Mechanismen
41.	Filipponi et al., 1994	Sonderfall M. Paget
42.	Fleisch H, 1993	Übersicht
43.	Fleisch HA, 1997	Übersicht zelluläre Wirkmechanismen
44.	Fong & Ingber, 1996	Molekulare Wirkmechanismen
45.	Fraser, 1997	Sonderfall M Paget
46.	Frith et al., 1997	Pharmakodynamik
47.	Frolik et al., 1996	Tierexperimentelle Studie
48.	Garcia-Moreno, 1998	In-vitro Untersuchungen
49.	Garnero et al., 1994	biochemische Parameter
50.	Geburtshilfe-Frauenheilkunde, 1996	Übersicht

Fortsetzung Tabelle A-14

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
51.	Gertz et al., 1993	Übersicht
52.	Gertz et al., 1994	Diagnostik
53.	Gertz et al., 1995	Bioverfügbarkeit
54.	Gibaldi, 1997	Übersicht
55.	Girelli et al., 1997	Fallberichts (Nebenwirkungen)
56.	Giuliani, 1998	In-vitro Untersuchungen
57.	Gonnelli et al., 1997	Sonderfall: Steroidtherapie bei Sarkoidose
58.	Graham et al, 1997	Nebenwirkungen
59.	Greenspan et al., 1996	Pathophysiologie
60.	Greenwald, 1998	Fallbericht
61.	Harris et al., 1993	Kurzzeittherapie
62.	Hauselmann, 1997	Übersicht
63.	Heany et al, 1997	Computer Simulation
64.	Hirsch et al., 1995	Übersicht
65.	Hochberg MC, 1997	Übersicht
66.	Hodsman et al. , 1996	Konsensuspapier
67.	Hooker RS, 1998	Übersicht
68.	Isenbarger & Chapin, 1997	Übersicht
69.	Jeal et al, 1997	Übersicht
70.	Kanis et al., 1995	Übersicht
71.	Keen & Spector, 1996	Übersicht
72.	Kessenich, 1996	Übersicht
73.	Khan et al., 1997a	Pharmakokinetik
74.	Khan et al., 1997b	Sonderfall: M. Paget
75.	Kirk and Spangler, 1996	Übersicht
76.	Kline et al., 1990	Diagnostik
77.	Kline et al., 1992	Diagnostik
78.	Kopjar, 1998	Artikel auf Norwegisch
79.	Kristiansen et al, 1997	Artikel Norwegisch
80.	Lancet, 1996 (ohne Autorenangabe)	Warnmeldung
81.	Levine and Nelson, 1997	Fallbericht (Nebenwirkungen)
82.	Licata AA, 1997	Übersicht
83.	Lilley and Guanci, 1997	keine klinische Studie (Nebenwirkungen)
84.	Lin JH, 1996	Pharmakokinetische Übersicht
85.	LoCascio et al., 1994	Pharmakodynamik
86.	Lombardi & Sartora, 1992	Übersicht
87.	Lupoli et al., 1996	Sonderfall: Hyperthyreose
88.	Mancone & Porro, 1995	Nebenwirkungen
89.	Maughan, 1997	Übersicht
90.	McClung MR, 1996	Übersicht
91.	Med Lett Drugs Ther, 1996a (ohne Autor)	Kurzmitteilung
92.	Med-Lett-Drugs-Ther, 1996b (ohen Autor)	Übersicht
93.	Meunier & Vignot, 1995	Sonderfall M. Paget
94.	Meunier and Boivin, 1997	Übersicht
95.	Millest et al, 1997	Tierexperiment
96.	Mitlak et al., 1991	Hyperkalzämie bei Pankreastumor
97.	Moe SL, 1998	Übersicht, Steroidinduzierte Osteoporose
98.	Montoya-Molina, 1997	Diagnostikstudie
99.	Myers and Wilson, 1997	Biomechanik
100.	Nakanishi, 1997	Sonderfall: Paraneoplastische Syndrome
101.	Nemoto et al., 1990	Vorgängersubstanz
102.	Nightingale SL, 1995	Kurzmitteilung
103.	Nussbaum et al., 1993	Hyperkalzämie bei Malignom
104.	o'Doherty et al., 1992	Sonderfall M. Paget

Fortsetzung Tabelle A-14

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
105	o'Doherty et al., 1995	Sonderfall M. Paget
106	o'Doherty, 1990	Sonderfall M. Paget
107	Olzsynski WP, 1995	Übersicht
108	Opas et al., 1997	Molekulare Mechanismen
109	Papapoulo and Lockefer, 1996	Übersicht
110	Passeri et al., 1991	Vorgängersubstanz
111	Passeri et al., 1992	Schmerztherapie
112	Patel S, 1996	Übersicht
113	Pedrazzoni et al., 1995	Resorptionsparameter
114	Pedrazzoni et al., 1996	Cross sectional Study
115	Pizzani and Valenzuela, 1997	Fallbericht (Nebenwirkungen)
116	Plosker & Goa, 1994	Clodronate
117	Pluskiewicz and Drozdowskaja, 1997	Übersicht, polnisch
118	Prag, 1998	Konferenzbericht
119	Raisz, 1997	Übersicht
120	Ravn et al., 1996	Vergleiche Unterschiedlicher Messorte
121	Reginster & Lecart, 1995	Sonderfall M. Paget
122	Reginster JY, 1997	Übersicht, französisch
123	Reginster YJ, 1995	Übersicht
124	Reid et al., 1996	Sonderfall: M. Paget
125	Reza-Albarran, 1997	Übersicht
126	Rizzoli et al., 1992	Hyperkalzämie bei Malignom
127	Rodan & Balena, 1993	Übersicht
128	Roschger et al., 1997	Tierexperimentelle Studie
129	Rosen CJ	Übersicht
130	Ruml et al., 1995	Immobilisation, Kalziumstoffwechsel
131	Ryan et al., 1998	Fallbericht, Nebenwirkungen
132	Sankaran SK, 1996	Übersicht
133	Sansoni et al., 1995	Molekulare Wirkmechanismen
134	Sato et al., 1995	Fallbeschreibung
135	Seemann, E, 1997	Übersicht
136	Selby, 1996a	Übersicht
137	Selby, 1996b	Übersicht
138	Shinkai & Ohta, 1996	Kurzmitteilung
139	Singer & Minoofar, 1995	Übersicht
140	Singh & Odze, 1998	Histopathologie der Ösophagitis
141	Siris et al., 1996	Sonderfall: M Paget
142	Sorrentino, 1996	Fallbericht, Nebenwirkungen
143	Stearns and Wang, 1996	Tierexperimentelle Studie
144	Thompson, 1992	tierexperimentelle Studie
145	Tohkin et al., 1994	Tierexperiment
146	Tsuchimoto et al., 1994	In-vitro Versuche
147	Van der Pluim et al., 1996	Molekulare Wirkmechanismen
148	Vasikaran et al., 1994	Pharmakodynamik
149	Vasikaran, 1995	Pharmakodynamik
150	Watts, 1994	Übersicht
151	Watts, 1997	Übersicht
152	Weihrauch et al, 1997	keine klinische Studie (Nebenwirkungen)
153	Wuster & Heilmann, 1998	Mikroanatomische Veränderungen
154	Zysset et al., 1992	Hyperkalzämie bei Malignom

Tabelle A-15: Publikationen zu Etidronat, die bei der systematischen Informationszusammenstellung nicht berücksichtigt wurden. Kürzel und Ausschlußgrund.

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
1.	Aaseth, 1998	Übersicht
2.	ACOG, 1993	Übersicht
3.	Adachi et al., 1994	kortikoidinduzierte Osteoporose
4.	Adachi et al., 1997	Sonderfall: kortikoidinduzierte Osteoporose
5.	Anderson, 1997	Männer
6.	Banovac and Gonzales; 1997	heterotope Ossifikationen
7.	Banovac et al., 1993	heterotope Ossifikationen
8.	Banovac et al., 1997	heterotope Ossifikationen
9.	Baumann and Wronski, 1995	tierexperimentelle Arbeit
10.	Belch et al., 1991	multiples Myelom
11.	Bellah et al., 1992	idiopathische arterielle Kalzifikation im Kindesalter
12.	Bettica et al., 1997	Biochemische Marker
13.	Bickerstaff et al., 1991	M. Paget
14.	Biering-Sørensen and Tondevold, 1993	Fallberichts
15.	Blake et al., 1996	diagnostische Studie
16.	Blanch et al., 1994	Fallberichte
17.	Blumsohn et al., 1995	M. Paget
18.	Body, 1994	Übersicht
19.	Boyce et al., 1995a	tierexperimentelle Arbeit
20.	Boyce et al., 1995b	tierexperimentelle Arbeit
21.	Boyce et al., 1996	tierexperimentelle Arbeit
22.	Bradleigh et al., 1992	Fallbericht,
23.	Brooke et al., 1991	Heterotope Ossifikationen
24.	Brown et al., 1994	M. Paget
25.	Brumsen et al., 1992	Fallbericht
26.	Bruni et al. 1990	Fibrodysplasie
27.	Burckhardt & Burnand, 1993	Kalzitonin
28.	Buschbacher et al., 1992	Heterotope Ossifikationen
29.	Carson et al., 1995	molekulare Mechanismen
30.	Chappard et al.; 1991	zelluläre Mechanismen
31.	Charles and Hunt, 1992	heterotope Ossifikationen
32.	Chines et al., 1992	Fallbericht
33.	Clemmesen et al., 1997	Risedronat
34.	Cohen-Solal et al., 1993	Risedronat
35.	Coleman RE, 1992	Übersicht, Knochenmetastasen
36.	Cooper et al., 1995	Methodik
37.	Cosman et al., 1995	Patientenpräferenzen
38.	Costa et al., 1990	M. Paget
39.	Daragon et al., 1993	multiples Myelom
40.	de Klerk et al., 1992	Knochenmetastasen
41.	de Klerk et al., 1994a	Knochenmetastasen
42.	De Klerk et al., 1994b	Knochenmetastasen
43.	de Klerk et al., 1996a	Knochenmetastasen
44.	de Klerk et al., 1996b	Knochenmetastasen
45.	de Ligny et al., 1993	diagnostische Studie
46.	De Smet et al., 1994	M. Paget
47.	Delling et al., 1991	Histomorphometrie
48.	Delmas et al., 1997	Risedronat
49.	DeMeo et al., 1991	diagnostische Studie
50.	Devlin RD, 1990	M. Paget
51.	Devogelaer et al., 1997	M. Paget
52.	Diamond et al., 1995	kortikoidinduzierte Osteoporose

Fortsetzung Tabelle A-15

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
53.	Eckelt and Franke, 1992	Osteosynthese
54.	Eisinger and Claire, 1993	retrospektive Untersuchung
55.	Endo et al., 1996	Molekularbiologie
56.	Englaro et al., 1993	Knochenmetastasen
57.	Erikson, 1998	Leserbrief
58.	Eulry et al., 1997	Sonderfall: M Paget
59.	Eyres et al., 1992	Fallbericht, Nebenwirkungen
60.	Fairney, 1998	unkontrollierte prospektive Studie
61.	Fatemi et al., 1992	Hypercalcämie bei Malignom
62.	Ferro-Flores et al., 1995	diagnostische Studie
63.	Fialka et al., 1991	diagnostische Studie
64.	Flores et al., 1991	Hyperkalzämie bei Malignom
65.	Flores et al., 1994	Hyperkalzämie
66.	Forbes et al., 1995	primärer Hyperparathyreoidismus
67.	Fox et al., 1992a	Zahnschmelz
68.	Fox et al., 1992b	Zahnschmelz
69.	Francis et al., 1995	Übersicht
70.	Froom J, 1991	Übersicht
71.	Gallacher et al; 1991	Fallbericht, Nebenwirkungen
72.	Gallien et al., 1994	heterotope Ossifikation
73.	Garcia-Delgado et al., 1997	Herztransplantation
74.	Gertz et al., 1993	Übersicht
75.	Glioglio et al., 1997	Pharmakodynamik
76.	Gloth FM; 1995	Knochenmetastasen
77.	Gocmen et al., 1992	alveolare Microlithiasis
78.	Grauer et al., 1996	M. Paget
79.	Greenspan and Resnick, 1993	Übersicht
80.	Grigoriev et al., 1992	antiorthostatische Hypokinesie
81.	Guanabens et al., 1994	Fallbericht, Nebenwirkungen
82.	Guanabens et al., 1997	Sonderfall: PBC
83.	Gucalp et al., 1992	Hypercalcämie bei Malignom
84.	Guerra, 1997	Knochenmetastasen
85.	Guerrero et al., 1997	molekulare Mechanismen
86.	Gurlek, 1997	unkontrollierte prospektive Studie
87.	Haddad JG; 1994	M. Paget, Übersicht
88.	Heany, 1997	unkontrollierte retrospektive Studie
89.	Heikkinen, 1997	i.v. Applkation
90.	Hommeyer et al., 1992	diagnostische Studie
91.	Hooker RS 1998	Übersicht
92.	Hosie, 1994	Fallbericht
93.	Hosking et al., 1998	M. Paget
94.	Hung JC, 1997	Myositis Ossifikans
95.	Hurvitz et al., 1992	Heterotope Ossifikationen
96.	Hyvonen and Kowolik, 1993	molekulare Mechanismen
97.	Inoue et al., 1994	Fallbeschreibung
98.	Jee et al., 1995	tierexperimentelle Arbeit
99.	Kasting and Francis, 1992	tierexperimentelle Arbeit
100.	Katsumata et al., 1995	teriexperimentelle Arbeit
101.	Kedlaya et al., 1991	Pamidronate
102.	Kemink et al., 1996	Mastozytose
103.	Kemp et al., 1995	Übersicht
104.	Kennedy et al., 1993	Otosklerose
105.	Kent and Weinstein, 1993	Fallbericht
106.	Kljunikow et al., 1993	Irrläufer (keine Relevanz zum Thema)

Fortsetzung Tabelle A-15

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
107	Kochi et al., 1994	Myositis Ossifikans
108	Koster et al., 1996	Sonderfall: Vitamin D Defizienz
109	Kowolik et al., 1991	molekulare Mechanismen
110	Lacy et al., 1994	Computernodell
111	Latham et al., 1992	Fallbericht
112	Leidig-Bruckner et al., 1994	diagnostische Studie
113	Lems et al., 1997	kortikoidinduzierte Osteoporose, Fluoridzusatz
114	Li et al., 1995	tierexperimentelle Arbeit
115	Limouris and Skukla; 1997	Szintigrafie
116	Limouris et al., 1997b	Knochenmetastasen
117	Limouris et al., 1997	Knochenmetastasen
118	Lin BY et al., 1994	tierexperimentelle Arbeit
119	Lin, 1997	Knochenmetastasen
120	Lippin et al., 1994	heterotope Ossifikationen
121	Ma et al., 1995	tierexperimentelle Arbeit
122	Ma et al., 1997	tierexperimentelle Arbeit
123	Mariotta et al., 1997	Fallberichts
124	Maxon et al., 1990	Knochenmetastasen
125	Maxon et al., 1991	Knochenmetastasen
126	Med-Lett-Drugs-Ther, 1990	Übersicht
127	Melsen and Steiniche; 1993	Histomorphometrie
128	Melton and Kochman, 1994	Fallbericht
129	Meunier and Vignot; 1995	Übersicht, M. Paget
130	Meythaler et al., 1993	Immobilisation
131	Millard et al., 1996	Übersicht
132	Monfort et al., 1993	Fallbericht
133	Monkkonen et al., 1994	molekulare Mechanismen
134	Monno et al., 1993	Fallbericht
135	Morales et al., 1991	M. Paget
136	Mortensen et al., 1998	Risedronat
137	Mosekilde et al., 1994	tierexperimentelle Arbeit
138	Mukherjee et al., 1996	GnRH Therapie
139	Mulder and Sruys, 1994	kortikoidinduzierte Osteoporose
140	Murphy et al., 1997	Szintigrafie
141	Narra et al., 1994	diagnostische Studie
142	Nemoto et al., 1991	tierexperimentelle Arbeit
143	Novikov et al., 1990	diagnostische Studie
144	o'Sullivan et al; 1994	Fallbericht, Nebenwirkungen
145	Oncology Huntigton, 1991	Hyperkalzämie bei Malignom
146	Ott et al., 1994	Histologie
147	Oz and Boneh, 1994	Myositis Ossifikans
148	Pacifici et al., 1991	molekulare Mechanismen
149	Palange et al., 1991	COPD
150	Pallot-Prades et al., 1991	Histomorphometrie
151	Palmedo, 1996	Knochenmetastasen
152	Papapoulos S, 1991	Übersicht
153	Patel et al., 1997a	Fallbericht
154	Patel et al., 1990	M. Paget
155	Patel et al., 1997b	diagnostische Studie
156	Patel et al., 1997c	M. Paget
157	Paterson et al., 1996	Knochenmetastasen
158	Pazzaglia et al., 1993	Fallbericht, Nebenwirkungen
159	Pearson et al., 1997	akute Rückenmarkverletzung
160	Pennanen et al., 1995	in vitro Untersuchungen

Fortsetzung Tabelle A-15

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
161	Peretianu et al., 1990	diagnostische Studie
162	Peretz et al., 1996	Pamidronate
163	Perkash et al., 1993	Fallberichte
164	Pertuiset E, 1991	Übersicht
165	Plotast et al., 1996	Dialysepatienten
166	Podolska, 1997	in vitro Untersuchung
167	Quirijnen et al., 1996	Knochenmetastasen
168	Rapado et al., 1994	M. Paget
169	Reasner et al., 1993	Risedronat
170	Reginster JY, 1996	Übersicht
171	Renier & Audran, 1997	M. Paget
172	Riemens et al., 1996	Lebertransplantation
173	Ringe JD; 1997	Übersicht, Kortikoidinduzierte Osteoporose
174	Rosen CJ, 1997	Editorial
175	Rosen et al., 1992	multiples Myelom
176	Ross et al., 1993	Diagnostik
177	Roux C et al., 1994	multiples Myelom
178	Roux C, 1995	Studiendesign
179	Roux et al., 1995	M. Paget
180	Roux, 1998	Kortikoidinduzierte Osteoporose
181	Rutland MD, 1995	diagnostische Studie
182	Ryan and Vogelmann, 1994	Übersicht
183	Samaratunga et al., 1995	Knochenmetastasen
184	Sandler et al., 1991	Pharmakodynamik
185	Sasaki et al., 1995	tierexperimentelle Arbeit
186	Sauer et al., 1992	heterotope Ossifikationen
187	Schoeneich et al., 1997	Knochenmetastasen
188	Schuhmachers and Worret, 1992	Osteoma Cutis
189	Sebaldt et al., 1997	Kortikoidinduzierte Osteoporose
190	Silverman et al., 1994	Fallbericht, Nebenwirkungen
191	Singer et al., 1991	Hypercalcämie bei Malignom
192	Singer F et al., 1994	Fallbericht
193	Siris ES, 1995	M. Paget, Übersicht
194	Siris et al., 1996	M. Paget
195	Sirtori et al., 1997	molekulare Mechanismen
196	Sivera, 1994	Fallbericht
197	Skingle et al., 1997	Kortikoidtherapie
198	Starck, et al., 1995	Fallbericht; Zahnimplantate
199	Storm et al., 1993	Histomorphometrie
200	Struys et al., 1995	kortikoidinduzierte Osteoporose
201	Stuart et al., 1990	idiopathische arterielle Calcifikation im Kindesalter
202	Subbaro JV, 1990	heterotope Ossifikation
203	Surrey et al., 1993	GnRH Therapie
204	Surrey et al., 1995	Endometriose
205	Thomas et al.,; 1995	Fallbericht, Nebenwirkungen
206	Thomsen JC et al., 1994	Modellrechnung
207	Timar et al., 1995	Knochenmetastasen
208	Tohonlo-Silva et al., 1994	Fibrodysplasia Ossificans
209	Tovey et al., 1994	Postgastrektomie Syndrom
210	Tsuchimoto et al., 1994	in vitro Untersuchungen
211	Valero et al., 1995	Lebertransplantation
212	van Cleemput et al., 1996	Herztransplantation
213	van der Pluijm et al., 1996	in vitro Untersuchungen

Fortsetzung Tabelle A-15

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
214	van Staa et al., 1997	Nebenwirkungen
215	Varache et al., 1991	Fallbericht
216	Virotta et al., 1997	Knochenmetastasen
217	Warrell et al., 1990	Sonderfall M. Paget
164	Warrell et al., 1991	Hypercalcämie bei Malignom
165	Warrell, 1991	Galliumnitrat
166	Watts NB, 1992	Übersicht
167	Webb et al., 1990	nach Osteosynthesen
168	Wilczek & Stephan, 1993	Pamidronate
169	Wimalawansa and Gunasekera, 1993	M. Paget
170	Wolfhagen et al., 1997	PBC
171	Worth et al., 1994	kortikoidinduzierte Osteoporose
172	Ylitalo et al., 1998	in vitro Untersuchung
173	Yutani et al., 1995	heterotope Ossifikationen
174	Zamberlan et al., 1997	GnRH Therapie

A.2 Anhang Kapitel C.3 (Beschreibung der Technologie)

A.2.1 Methodik und Zusammenfassung des Osteodensitometriegutachtens von Lange et al., 1994

Kapitel IV: Methodisches Vorgehen für die Meta-Analyse (S.44-50)

Kapitel VII: Zusammenfassung (S. 139-143)

IV. Methodisches Vorgehen für das Forschungsvorhaben (S.44-50)

IV.a Literaturerhebung

1. Literaturrecherche und -erfassung

Es sollten alle Studien erfaßt werden, die sich mit Knochendichtemessungen als diagnostische Maßnahme im Rahmen der Erkrankung Osteoporose beschäftigen.

Mit Hilfe der biomedizinischen Datenbanken MEDLINE und EXCERPTA MEDICA wurden für die Jahrgänge 1966 - 1992 Literaturrecherchen durchgeführt, die als Stichwörter die erwähnten Knochendichte-Meßverfahren sowie die Erkrankungsbezeichnung "Osteoporose" enthielten; es wurden alle englisch-, französisch- und deutschsprachigen Arbeiten berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden Übersichtsarbeiten nach weiteren, noch nicht mit der Datenbankrecherche erfaßten Literaturangaben untersucht. Auf diese Weise konnten auch Buchzitate Verwendung finden.

Schließlich wurden alle aktuellen Arbeiten, die in den zur Verfügung stehenden deutsch- und englischsprachigen medizinischen Zeitschriften bis Juli 1993 erschienen sind, analysiert. Außerdem wurden Angaben zu Knochendichtemessungen in bedeutenden angloamerikanischen und deutschen Lehrbüchern einbezogen.

2. Literatursichtung und -einteilung

Die unter dem in Punkt IV.a.1 erläuterten groben Raster anfallenden Arbeiten wurden in einem ersten Schritt gesichtet und weiter in Diagnosestudien (d), Therapiestudien (t), epidemiologische Studien (e), Übersichtsarbeiten (ü) und sonstige Studien bzw. Publikationen (s) eingeteilt. Bei den Therapiestudien wurden in der weiteren Gliederung die Art der Therapie (z.B. Fluoride = fl, Vitamin D3 = d3, etc.) sowie das Therapieziel (Veränderungen der Knochendichte = bmd, Frakturrate = fr) berücksichtigt. Die diagnostischen Studien wurden in Arbeiten zur Knochendichte sowie Arbeiten zu anderen diagnostischen Maßnahmen (nd) unterteilt; die Publikationen zur Knochendichtemessung wiederum nach Meßmethode (spa, dpa, dxa, aqct, pqct) und Phaseneinteilung (1,2,3,4) gruppiert. Schließlich wurde bei den diagnostischen Studien noch der Vergleich mit anderen diagnostischen Maßnahmen (sogenannter

"golden standard") berücksichtigt (histologische Untersuchungen = his, Frakturrate = fr, etc.) [Übersicht s. Anhang Abbildung I].

Zwangsläufig nimmt eine solche Einteilung oftmals einen etwas künstlichen Charakter an und kann durchaus zu Kontroversen Anlaß geben. Da das Ziel dieses Forschungsvorhabens die Evaluierung einer diagnostischen Maßnahme war, wurden alle Studien, die dieser Evaluierung dienen können, sehr großzügig als diagnostische Studien gewertet.

Wenn z.B. bei einer ursprünglich als Therapiestudie geplanten Arbeit auch Reproduzierbarkeitsmessungen durchgeführt wurden, so wurde diese als diagnostische Studie der Phase 1 zugeordnet und eben nicht als Therapiestudie.

Die Unterteilung zwischen epidemiologischen und diagnostischen Studien ist ebenfalls häufig nicht eindeutig. Natürlich sind Longitudinal-Studien, d.h. beispielsweise Messungen der Knochendichte innerhalb eines bestimmten Zeitraums bei einer definierten Population (sogenannte "Kohorte") und spätere (nach Jahren) Erfassung von Frakturereignissen, primär als epidemiologische Studien anzusehen. Da sie aber im Kontext der Diagnoseevaluierung eine hohe Aussagekraft haben, wurden solche Arbeiten ebenfalls als Diagnosestudien (der Phase 3) gewertet.

Die Gruppe der "anderen diagnostischen Maßnahmen" umfaßt Arbeiten, bei denen Laborparameter geprüft wurden, aber auch Studien zur Knochendichte mit neuen oder ungebräuchlichen Verfahren (z.B. Ultraschall) oder Messungen an etwas "exotischeren" Lokalisationen (z.B. am Unterkiefer).

Die große Rubrik der "sonstigen" Studien bzw. Publikationen enthält Leserbriefe, Falldarstellungen, Tierversuche, Modellrechnungen, aber auch Diagnosestudien bei Patienten mit einer anderen Grundkrankheit als der (primären) Osteoporose (Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, Schilddrüsenerkrankungen, etc.). Auch wenn bei einem Teil dieser Erkrankungen postuliert wird, daß sie, bzw. ihre medikamentöse Behandlung, zu einer (sekundären) Osteoporose führen können, so würde der Einschluß solcher Studien in die spätere Analyse die ohnehin schon hohe Inhomogenität der Patienten- und Kontrollgruppe völlig unkontrollierbar machen. Diese Arbeiten werden auch in größeren Übersichten zur Osteodensitometrie nicht als "Wirksamkeitsnachweis" für die Knochendichtemessung als diagnostisches Verfahren bei der Osteoporose zitiert.

3. Literaturlaufarbeitung

Die Übersichtsarbeiten zur "Osteoporose" im allgemeinen und zu Knochendichtemessungen im speziellen sowie alle diagnostischen Studien wurden nach Angaben zu den genannten vier Phasen der Diagnoseevaluierung untersucht. Diese beziehen sich insbesondere auf:

1. Präzision (Reproduzierbarkeit) und Richtigkeit,
2. Sensitivität und Spezifität (ROC-Analysen),
3. Prävalenz, prädiktive Werte und
4. Kosten-Nutzen-Analysen.

Die Parameter Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte lassen sich, wie im methodischen Teil erläutert, anhand einer sogenannte "Vier-Felder-Tafel" schätzen. Aus einer solchen Vier-Felder-Tafel können allerdings noch weitere Parameter wie relative Risiken oder odds ratios bestimmt werden. Daß sich im folgenden auf die Prüfung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten beschränkt wird, soll keine negative Wertung der anderen Parameter implizieren. Zu relativen Risiken (bei prospektiven Studien) und odds ratios (bei retrospektiven Studien) wurde schon 1990 von Ross und Mitarbeitern eine ausführliche Meta-Analyse publiziert. Der Ansatz einer Überprüfung der Knochendichtemessung bei Osteoporose über Schätzung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten ist in dieser Form und in diesem Umfang jedoch noch nicht beschrieben. Die prädiktiven Werte haben gegenüber relativen Risiken und odds ratios zudem den Vorteil, daß über einen Vergleich mit den A-priori-Wahrscheinlichkeiten eine direkte Abschätzung des Informationsgewinns durch den diagnostischen Test erfolgen kann.

Es gibt heute gut durchdachte, formulierte und publizierte Vorschläge zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Andererseits sind diese Richtlinien noch nicht anerkannter Standard, obwohl sie sich zu einem solchen entwickeln können, da seit ihrer Publikation kein wesentlicher Einspruch bzw. inhaltliche Kritik weder national noch international geäußert wurde. Trotzdem sind Studien, welche in den letzten Jahren durchgeführt und veröffentlicht wurden, in ihrer überwiegenden Zahl sicherlich nicht an diesen Richtlinien orientiert, sondern völlig unabhängig davon und wohl häufig auch ohne jegliche biometrische Planung abgelaufen.

Daher ergaben sich bei der Zuteilung der gesichteten diagnostischen Arbeiten zu den vier Phasen teilweise erhebliche Schwierigkeiten.

Arbeiten zur Phase-1 ließen sich überwiegend problemlos abgrenzen. Studien, die Kollektive zur Referenz-(Norm-)Wertermittlung untersuchten, wurden der Phase 1 zugeteilt. Der Phase 2 wurden alle Studien zugeordnet, bei denen definierte Gruppen von Probanden und/oder Patienten mit und ohne Osteoporose untersucht wurden. Häufig waren diese Untersuchungen nicht primäres Ziel der Autoren, die daraus extrahierbaren Ergebnisse wurden von uns jedoch der Phase 2 zugeordnet und somit in die Bewertung eingeschlossen.

Eine eindeutige Abgrenzung zwischen den Phasen 2 und 3 war häufig nicht möglich, z.B. wenn aus der Beschreibung der Untersuchungskollektive nicht eindeutig zu entnehmen war, ob eine Zufallsauswahl in einer bestimmten klinischen Anwen-

dungssituation erfolgte, oder ob eine bewußte (evtl. auch unbewußte) Selektion stattgefunden hatte. Diese Arbeiten wurden unabhängig von zwei Gutachtern bewertet und bei diskrepanter Einschätzung gemeinsam diskutiert und klassifiziert.

Als eindeutig der Phase 3 zugehörig wurden solche Studien anerkannt, die als Transversal-Untersuchungen (cross-sectional-studies) z.B. im Sinne eines Bevölkerungs-"Screenings" konzipiert waren und bei denen die Diagnose "Osteoporose" unabhängig von der Dichtemessung gestellt wurde. Die Frage der "Blindheit" bezüglich Diagnose und Knochendichtemeßwert wurde zwar untersucht, ihre nicht ausdrückliche Erklärung führte jedoch nicht zum Ausschluß solcher Studien.

Prospektive "Longitudinal"-Studien, galten per se als Phase-3-Studien. Sie entsprechen am ehesten der klinischen Anwendungssituation von Knochendichtemessungen, da diese ja weniger der Diagnostik von bereits bestehenden bzw. erlittenen Frakturen dienen sollen, sondern als "Risikofaktor" für später zu erleidende Knochenbrüche.

Bei Publikationen, die zu Phase-2- bzw. Phase-3-Studien gerechnet werden konnten, denen aber insbesondere Angaben zu den unter Punkt 2 und 3 genannten Prüfparametern fehlten, wurden diese, soweit möglich, aus den dargestellten Werten (Vier-Felder-Tafeln, Tabellen, Abbildungen) berechnet.

Häufig wird die Verteilung der gemessenen Dichtewerte in einem xy-Diagramm wiedergegeben (s. Abbildung 1). Aus diesen "Punktwolken" konnte auf folgende Weise eine ROC-Kurve reproduziert werden:

1. Die Diagramme der Originalpublikation wurden mittels eines Kopiergerätes auf DIN A4-Format vergrößert.
2. Diese Vorlage wurde auf einem Digitalisieretablett (Hitachi tablet digitizer) justiert und die einzelnen Punkte mittels eines Zeigegerätes markiert.
3. Die Koordinaten der so markierten Punkte wurden mit Hilfe entsprechender Software (Sigma-Scan Version 3.9, Jandel Scientific) digitalisiert und auf einem PC gespeichert.
4. Diese Daten wurden in ein geeignetes Graphikprogramm (SigmaPlot Version 5.0, Jandel Scientific) eingelesen und jeweils eine empirische Verteilungsfunktion für Patienten- und Kontrollgruppe berechnet und aus diesen schließlich die ROC-Funktion ermittelt.

Abbildung 1: Punktwolke einer Originalpublikation

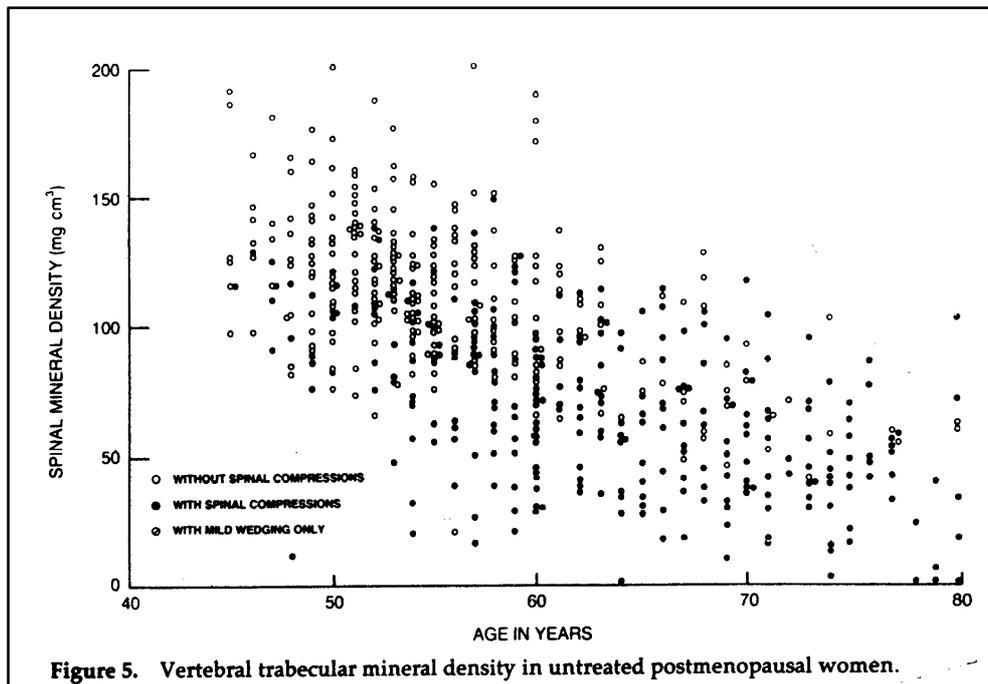
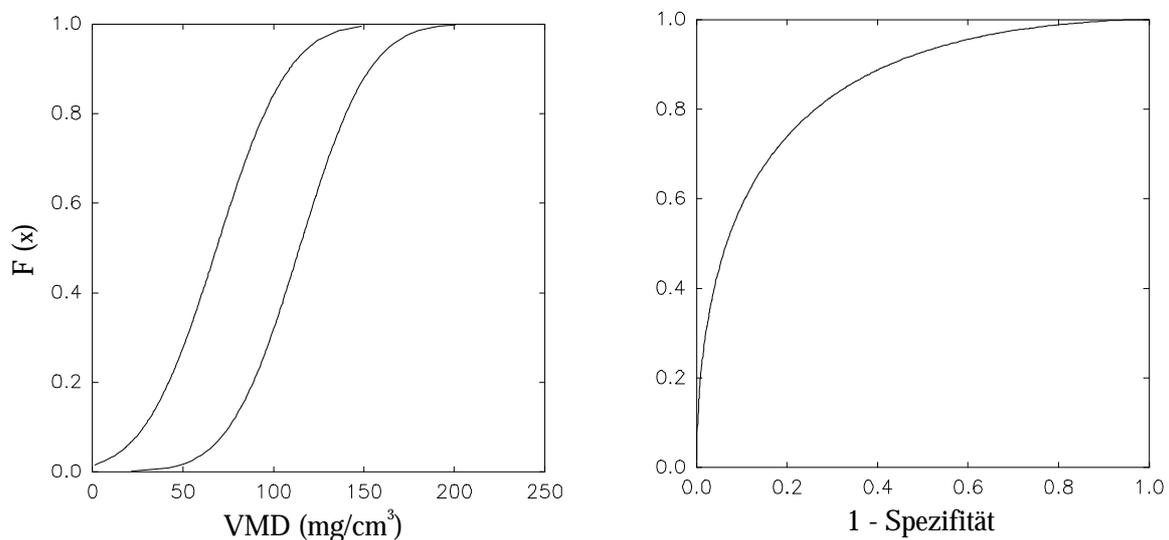


Abbildung 2: Approximierte Verteilungsfunktionen und ROC-Kurve für die Daten aus Abbildung 1



Waren keine Vier-Felder-Tafeln, Klasseneinteilungen oder Punktwolken in der Publikation angegeben, wurden unter Normalverteilungsannahme aus Mittelwert und Standardabweichung die Verteilungsfunktionen für die einzelnen Gruppen berechnet und aus diesen die ROC-Kurve ermittelt.

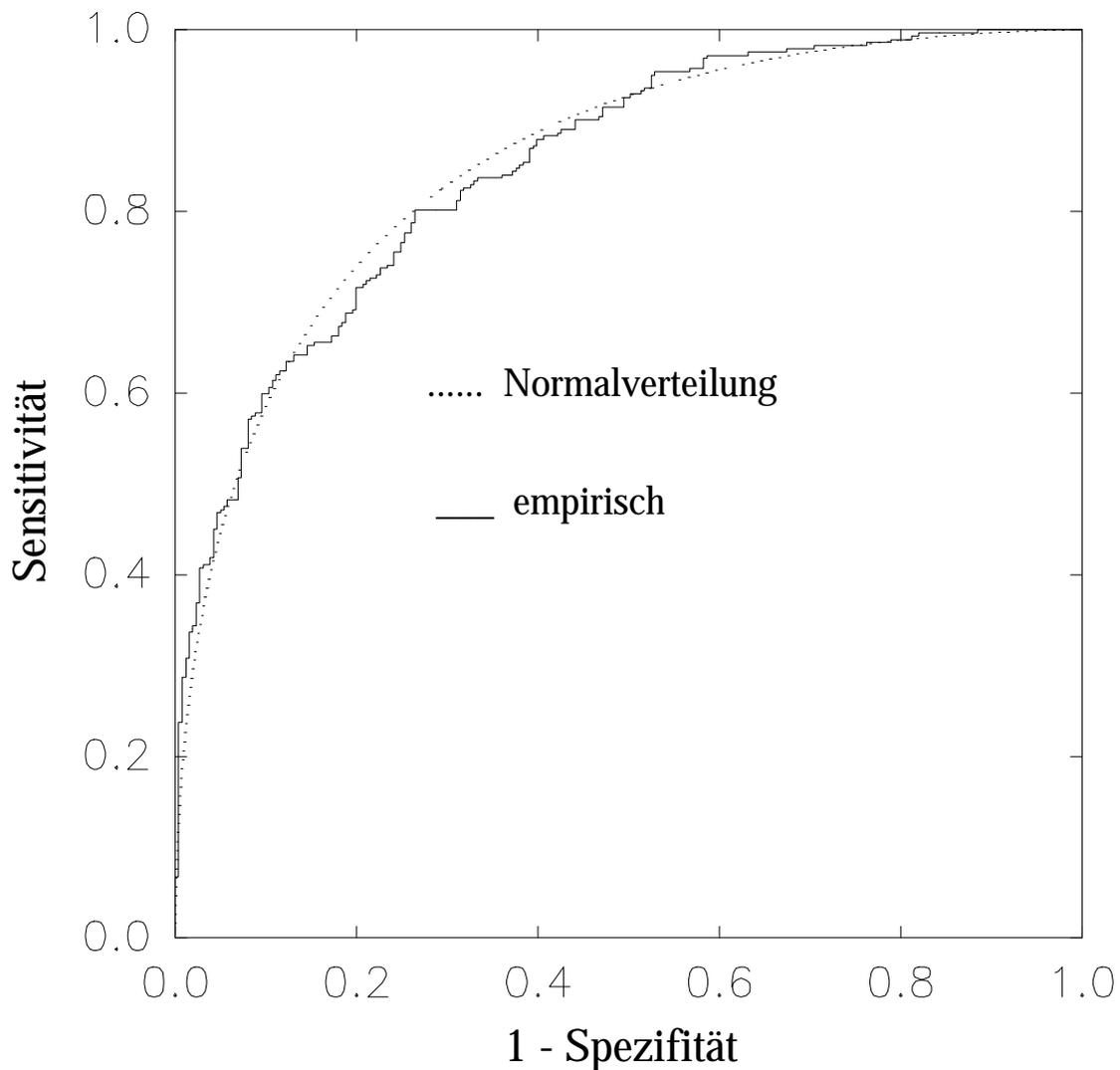
Die Normalverteilungsvoraussetzung beruht zum einen auf der allgemein akzeptierten Annahme einer Normalverteilung der Knochendichtemesswerte, zum anderen

auf dem Vergleich empirisch (aus Punktwolken) ermittelter ROC-Kurven mit den entsprechenden theoretischen Kurven, berechnet aus Mittelwert und Standardabweichung (siehe Abbildung 3)

Da die Mehrzahl der Publikationen zu Phase-3-Studien keine Vier-Felder-Tafeln, Klasseneinteilungen oder Punktwolken als Darstellungsform der Ergebnisse enthielt, war es nur mit dieser Annahme (Normalverteilung) möglich, hier ROC-Kurven zu gewinnen.

Abbildung 4

Abbildung 3: : Empirische ROC-Kurve aus Meßpunkten und theoretische ROC-Kurve aus Mittelwert und Standardabweichung für die Daten aus Abbildung 2



VII. Zusammenfassung (S. 139-143)

Ausgehend von der Frage ob und wie weit sogenannte Knochendichtemessungen als diagnostische Maßnahme für die Erkennung einer manifesten oder Vorhersage einer später eintretenden Osteoporose ausreichen evaluiert worden sind, befaßt sich die vorliegende Analyse ausführlich mit der Definition und der Krankheit Osteoporose und mit den meßtechnischen Grundlagen zur "Knochendichtebestimmung".

Aus der Einteilung der Osteoporoseformen in juvenile, sekundäre, Typ-1 und 2-Osteoporose wird klar, daß die postmenopausale Osteoporose der Frau (Typ-1) und die Osteoporose des höheren Lebensalters (Typ-2, beide Geschlechter betreffend) wegen ihrer Häufigkeit und der mit der Erkrankung verbundenen Knochenbrüche die "Zielkrankheit(en)" dieser Evaluationsstudie darstellen.

Die Unsicherheit in der Definition der Erkrankung, die teilweise verknüpft ist mit den Meßverfahren selbst, führt dazu, daß eine Diagnose "Osteoporose" nicht nur im Sinne einer "Krankheitseinheit" gestellt wird, sondern auch als ein statistisches Risiko, eine Krankheit zu erleiden. Diese Diagnosebegriffe werden häufig vermischt bzw. nicht klar getrennt.

Die bereits in der täglichen Praxis angewandten - und abgerechneten - Verfahren (SPA, DPA, DXA, aQCT, und pQCT) beruhen letztlich alle auf dem gleichen Prinzip. Eine beim Durchstrahlen des Knochens resultierende "Strahlenabsorption" wird registriert, dieser Meßwert wird als Schätzgröße für den Mineralgehalt des Knochens gewertet, der dann die Knochenmasse repräsentieren soll. Diese so ermittelte Knochenmasse wird in Unkenntnis der Knochenstruktur – als aussagefähiges Maß für die Knochenfestigkeit betrachtet. Die Knochenfestigkeit stellt ihrerseits nur einen unter vielen Risikofaktoren für die "Zielkrankheit" Fraktur dar.

Zum Verständnis der methodischen Probleme bei der Evaluierung diagnostischer Verfahren folgt im Kapitel III eine Zusammenfassung der grundlegenden Begriffe und Methoden wie sie von der Arbeitsgruppe "Prognose- und Entscheidungsfindung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) 1989 in einem Memorandum veröffentlicht wurde und die durch zunehmende Akzeptanz und positive Beurteilung durch die Fachorgane quasi zu einem Standard geworden ist. Ähnlich wie bei Therapiestudien wird darin für den Evaluierungsprozeß eine Einteilung in vier Phasen vorgeschlagen, die sich folgendermaßen beschreiben lassen:

- Phase 1: Technische und methodische Voruntersuchungen
- Phase 2: Schätzung der Testparameter Sensitivität und Spezifität bei ausgewählten Patienten und Probanden.
- Phase 3: Kontrollierte diagnostische Studie in der konkreten Anwendungssituation

Phase 4: Wirksamkeitsuntersuchung, Schaden/Nutzen-Abwägung

Für eine vertiefende Beschäftigung mit dem Thema Diagnoseevaluierung ist im Anhang eine ausführliche Darstellung beigelegt.

Aus den methodischen Überlegungen ergibt sich die Forderung, daß die Darstellung der Ergebnisse einer diagnostischen Studie den Informationsgewinn durch den diagnostischen Test wiedergeben muß und daß relevante Informationen nur durch sogenannte Phase-3-Studien zu erhalten sind, wobei letztlich das Ziel jeder Evaluierung sein muß, unter Nutzen-Risiko-Abwägung einen klar definierbaren Nutzen für die Gesamtheit der untersuchten Personen zu belegen (Phase 4).

Auf dem Boden der geschilderten Überlegungen zur Definition der Erkrankung, den bereits etablierten Meßverfahren und der methodischen Grundlagen erfolgte eine umfassende Literaturrecherche. Unter Einbeziehung der beiden größten medizinischen Literaturdatenbanken und regelmäßiger Sichtung von Zwölf der wichtigsten Fachzeitschriften wurden insgesamt 2572 Arbeiten aus den Jahren 1966 bis 1993 erfaßt und nach einem vorher entwickelten Gliederungsschema eingeteilt.

Für alle im weitesten Sinne "diagnostischen" Studien erfolgte eine Einteilung nach den vier Phasen des Memorandums (s.o.). Aus allen Arbeiten wurde versucht, Daten über Präzision, Richtigkeit, Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte zu erlangen, bzw. eine Vierfeldertafel zu erstellen. Bei Wiedergabe von quantitativen Daten - z.B. in Form von Punktwolken - wurde versucht diese so aufzuarbeiten, daß eine Darstellung der Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität bei unterschiedlichen Trennpunkten (ROC-Analyse) möglich wurde.

Nach Klassifikation und Auszählung aller erfaßten Literaturzitate zeigte sich, daß 20,6% aller Arbeiten im weitesten Sinne Diagnosestudien zur Knochendichtemessung darstellen. Von diesen 529 Arbeiten entfallen allein 333 (62,9%) auf Phase-1-Studien, 156 (29,5%) auf Phase-2-Studien und lediglich 40 (7,6%) auf die eigentlich relevante Phase 3. Phase-4-Studien, welche den letztendlichen "Wirksamkeitsnachweis" einer diagnostischen Maßnahme und der daraus folgenden "ärztlichen Entscheidung erbringen sollen, konnten nicht gefunden werden.

Die Evaluierung der Phase-1-Studien zeigte eindeutig, daß deutliche Defizite bezüglich Standardisierung/Kalibrierung der Geräte, Erstellung bevölkerungsspezifischer Referenzbereiche und sogar bei der Ermittlung der Präzisions- und Richtigkeitswerte (Langzeitreproduzierbarkeit) bestehen. Diese Mängel sind bekannt und werden durch zahlreiche Zitate kompetenter Autoren belegt. Eine umfassende Bearbeitung dieser Probleme, insbesondere die Erstellung eines international gültigen Standards ist allerdings noch im Stadium der Erprobung, obwohl bereits eine weitere Generation von Geräten auf den Markt drängt (SXA, Ultraschallmessungen).

Für die Evaluierung der Phasen 2 und 3 ergeben sich Probleme dadurch, daß es keinen einheitlichen Goldstandard gibt und die Knochendichtemeßwerte altersab-

hängig sind. Nur eine einzige Studie liefert histologische Ergebnisse für "Kranke" und "Gesunde". Alle übrigen Arbeiten mußten deshalb getrennt nach unterschiedlichen Frakturlokalisationen beurteilt werden.

Eine Analyse der Altersabhängigkeit der Knochendichtemessungen führte dazu, die Daten einer Alterskorrektur zu unterziehen, oder wenn dies nicht möglich war, nur diejenigen Kontrollen zu berücksichtigen, die annähernd der Altersverteilung der Patientengruppe entsprachen.

Von den 156 der Phase 2 zugeordneten Arbeiten konnten 64 nicht ausgewertet werden, da sie entweder schwere methodische Mängel aufwiesen, oder eine Bestimmung der als relevant betrachteten Parameter nicht möglich war, bzw. es sich um Zweitpublikationen gleicher Ergebnisse handelte.

Bei der Darstellung der Sensitivität bei vorgegebener Spezifität und der Spezifität bei fester Sensitivität in Abhängigkeit vom Meßort und vom Goldstandard wurde ein Kompromiß zwischen Vollständigkeit und Übersichtlichkeit (Nachvollziehbarkeit) gesucht. Insgesamt zeigt sich eine große Streubreite der Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werte für alle Verfahren, wobei methodisch schlechte Arbeiten meist unrealistisch gute Ergebnisse erbringen. Dabei ist zu bedenken, daß in Phase-2-Studien per se eine Überschätzung von Sensitivität und Spezifität zu erwarten ist. Angesichts der extremen Inhomogenität der Ergebnisse (z.B. findet man bei DPA-Phase-2-Studien bei einer Spezifität von 90% Sensitivitätswerte von 8 bis 100% (!)), lassen sich weder Mittelwert noch Median sinnvoll als Schätzung angeben.

Allein die Zahl von vierzig als Phase 3 klassifizierten (7,6%) Diagnosestudien erscheint schon niedrig, wird aber zusätzlich dadurch relativiert, daß 16 dieser Arbeiten durch wiederholte und/oder erneute Bearbeitung zweier Langzeitstudien entstanden sind.

Diese beiden bislang größten "Kohortenstudien" über einen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren wurden mehrfach von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen, z.T. hochkomplizierten und nicht mehr nachvollziehbaren Methoden ausgewertet. Obwohl gerade diese beiden Langzeitbeobachtungen immer wieder als "Wirksamkeitsnachweis" der Knochendichtemessung zitiert werden, sind ihre extrahierbaren Ergebnisse nicht grundlegend besser als die der übrigen Phase-3-Studien, von denen man zusammenfassend sagen kann, daß sowohl Sensitivität als auch Spezifität (erwartungsgemäß) deutlich niedriger liegen als in der Phase 2 und keine der untersuchten Methoden besonders hervorzuheben ist. Bei den Phase-3-Studien liegt der Median der Sensitivität (bei einer Spezifität von 90%), um 30%. Solche Studien liegen allerdings nur für die Verfahren SPA, DPA und DXA vor, dagegen nicht für die computertomographischen Methoden.

Für eine Abschätzung der prädiktiven Werte stellt sich die Frage nach der Krankheits-Prävalenz bzw. Inzidenz. Diese ist sicher nur spekulativ zu beantworten, da wegen der geschilderten Probleme mit der Krankheitsdefinition und dem Goldstan-

dard verschiedene Untersucher eine große Spannweite an Prävalenzangaben liefern. Trotzdem wurden die Zusammenhänge zwischen den ermittelten Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werten einerseits und den möglichen A-priori- und A-posteriori-Wahrscheinlichkeiten andererseits graphisch dargestellt um einen optischen Eindruck zu vermitteln, in welchem Ausmaß die Knochendichtemeßverfahren einem Zufallstest überlegen sind. Es zeigt sich, daß die Knochendichtemessung zwar zu einem Informationsgewinn führt, inwieweit dieser jedoch für eine "ärztliche Entscheidungsfindung relevant ist, muß noch durch entsprechende Studien (Phase 4) gezeigt werden.

Eine zusammenfassende Beurteilung der Phase-2- und Phase-3-Studien macht deutlich, daß die Inhomogenität der Ergebnisse der Phase 2 drastisch reduziert wird, wenn Studien unter kontrollierten Bedingungen (Phase 3) durchgeführt werden.

Die gleiche Tendenz findet sich bei den Studien die "odds ratios" oder "Relativen Risiken" bestimmen, auch wenn in einigen Fällen mit nicht mehr nachvollziehbaren oder sogar fragwürdigen statistischen Methoden gearbeitet wurde. Dies zeigt aber auch, daß die theoretisch begründete (siehe Anhang, Kapitel VIII.1), prinzipiell gleiche Behandlung/Wertigkeit von epidemiologischen und diagnostischen Maßzahlen sich empirisch bestätigen läßt.

Obwohl verlässliche Angaben zur Prävalenz der Osteoporose nicht vorliegen - vermutlich auch nicht erhoben werden können - bleibt als Konsequenz der vorliegenden Analyse, daß der Informationsgewinn der beschriebenen Verfahren zur Knochendichtemessung gering ist.

Die im Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen geforderte "Fortlaufende Überprüfung der Wirksamkeit der diagnostischen Maßnahme unter dem Gesichtspunkt der Schaden/Nutzen-Abwägung" - genannt Phase-4-Studie - ist sicher ein relativ neuer Gesichtspunkt im Bereich der medizinischen Diagnostik. Es verwundert daher nicht, daß bislang keine Studie dieser Art abgeschlossen wurde. Eine groß angelegte Studie, die z.Z. durchgeführt wird, könnte den gestellten Anforderungen gerecht werden, ob sie allerdings einen Wirksamkeitsnachweis erbringen können erscheint in Anbetracht der nicht gesicherten Therapiemöglichkeiten fraglich. Zum jetzigen Zeitpunkt ist ein Nutzen der Knochendichtemessungen nicht zu belegen.

Einem eventuellen Nutzen sollten immer die Kosten gegenübergestellt werden. Die medizinischen "Kosten", i.S. von Nebenwirkungen, Fehlbehandlungen, überflüssigen Untersuchungen können hier nicht beurteilt werden.

Ein zweiter Schwerpunkt der Untersuchung war die Ermittlung der Anwendungshäufigkeit im ambulanten Bereich. Hierzu wurde über das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen die für die Bundesrepublik (alte Bundesländer) von 1987 bis 1992 erhobenen Leistungsstatistiken für die verschiedenen Leistungsziffern analy-

siert und in Teilbereichen mit den Daten eines regionalen Krankenkassenverbandes (KKV-Köln) verglichen.

Die Zahl aller ambulant erbrachten Leistungen im Bereich der alten Bundesländer stieg von Anfang 1988 bis zum ersten Quartal 1992 exponentiell an, mit einer Verdopplungszeit von einem Jahr. Nach der deutlichen Absenkung des Punktwertes Anfang 1992 kam es vorübergehend zu einem leichten Rückgang der Leistungshäufigkeit.

Die primären, für die Versicherungsträger entstehenden Kosten, ergeben sich nicht unmittelbar aus den in Kapitel V.i. dargestellten Anwendungshäufigkeiten, da seit Aufnahme der Knochendichtemessung in den sogenannten "Einheitlichen Bewertungsmaßstab" (EBM) eine stetige Absenkung der Punktzahl für die entsprechenden Leistungsziffern erfolgte. So erreichten die Ausgaben für die Osteodensitometrie im Jahr 1991 mit rund 52,5 Millionen DM ihr Maximum, sanken dann jedoch nach einer Punktzahlabsenkung im Oktober 1991 in dem folgenden Jahr auf ca. 48 Millionen DM, wobei die Häufigkeit der Leistungen nach einem erstmaligen Rückgang im 2. und 3. Quartal 1992 ab dem 4. Quartal 1992 wieder eine ansteigende Tendenz aufzeigt.

Betrachtet man die Gesamtheit der durch die vorliegende Studie gewonnenen Erkenntnisse, so läßt sich folgendes feststellen:

1. Die verschiedenen Geräte zahlreicher Hersteller mit jeweils unterschiedlichen Lokalisationsmöglichkeiten der Meßorte sind nicht standardisiert und daher untereinander nicht vergleichbar.
2. Der Informationsgewinn aller Methoden bezüglich der nicht eindeutig definierten Erkrankung Osteoporose ist gering.
3. Ein medizinischer Nutzen der "Knochendichtemessung" ist nicht belegt, er erscheint nach den vorliegenden Daten sehr unwahrscheinlich.
4. Die primären Kosten der ambulant durchgeführten Untersuchungen machen bereits einen nennenswerten Anteil der gesamten Aufwendungen der gesetzlichen Krankenkassen aus.

A.1.1 Studiendokumentation Kapitel C.3

Tabelle A-16: Studiencharakteristika von prospektiven Kohortenstudien

Autor	Jahr	Bemerkungen															
Gardsell	93	Dänemark N: 1076 (??) Alter: 21-84 (MW 57) Jahre > 13 Jahre follow-up Dauer 469 # (alle) bei ? Patientinnen; 105 Hüft # (10%), 100 UA #, 63 PH # Methode: SPA (distaler Radius) Keine ROC-Analyse, da keine MW + SD, keine auswertbaren Balkendiagramme; sehr chaotische Darstellung, Auswertung zumeist auf 40- bis 70-jährige beschränkt															
Melton	93	USA, Minnesota N: 304 Alter: 30-94 (Med 60) Jahre 8.3 Jahre mediane follow-up Dauer 163 # (alle) bei 91 Patientinnen (30%) Methode: SPA und DPA Relative Risiken in ähnlicher Größenordnung wie in vergleichbaren anderen Studien (insbesondere für Hüft # und Messung am OS wie bei Cummings 93, auch die Umrechnung der ROC-Analyse via Quartile ergibt ähnliches Ergebnis) ROC (via Quartile, allerdings FZ recht klein, → Abb. 2*): <table style="margin-left: 40px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>WK # (WS)</td> <td>Hüft # (OS)</td> <td>UA # (DR)</td> <td>alle # (PR)</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>78 54 28</td> <td>77 52 26</td> <td>77 52 27</td> <td>85 61 33</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>47 76 94</td> <td>69 100</td> <td>48 82 100</td> <td>35 62 73</td> </tr> </table>		WK # (WS)	Hüft # (OS)	UA # (DR)	alle # (PR)	Sp	78 54 28	77 52 26	77 52 27	85 61 33	Se	47 76 94	69 100	48 82 100	35 62 73
	WK # (WS)	Hüft # (OS)	UA # (DR)	alle # (PR)													
Sp	78 54 28	77 52 26	77 52 27	85 61 33													
Se	47 76 94	69 100	48 82 100	35 62 73													
Nguyen	93	Australien N: 1080 (1789) Alter: ≥ 60 (MW 70) Jahre ≈ 3 Jahre follow-up Dauer 104 (195) Patientinnen mit # (alle) (10% bzw. 11%) Methode: DXA (WS und OS) ROC (via MW + SD, → Tabelle 2): <table style="margin-left: 40px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>WS</td> <td>OS</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90 95 90</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>12 22 13 23</td> <td></td> </tr> </table>		WS	OS	Sp	95 90 95 90		Se	12 22 13 23							
	WS	OS															
Sp	95 90 95 90																
Se	12 22 13 23																
Ross	93	Patientinnen einer Therapiestudie mit Etidronate, Hawaii N: 378 (DPA) bzw. 294 (aQCT) Mittleres Alter: 65 Jahre 2.9 Jahre mediane follow-up Dauer 47 (32) Patientinnen mit WK # (12 bzw. 11%) Methode: DPA und aQCT Relative Risiken in ähnlicher Größenordnung wie in vergleichbaren anderen Studien ROC (via Quintile, allerdings FZ recht klein, → S. 124, unten): <table style="margin-left: 40px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td colspan="2">DPA (WS)</td> <td colspan="2">aQCT</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>83 64 44 23</td> <td>84 65 44 22</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>40 74 88 98</td> <td>56 80 92 98</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		DPA (WS)		aQCT		Sp	83 64 44 23	84 65 44 22			Se	40 74 88 98	56 80 92 98		
	DPA (WS)		aQCT														
Sp	83 64 44 23	84 65 44 22															
Se	40 74 88 98	56 80 92 98															
Cheng	94	Finnland N: 324 Alter: 75 + 80 Jahre Follow-up Dauer 29-34 Monate 27 Pat. mit nWK # (8%) Methode: SPA (OC) ROC (via MW + SD, → Tabelle 4): <table style="margin-left: 40px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>Alle</td> <td>75 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90 95 90</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>6 17 13 23</td> <td></td> </tr> </table>		Alle	75 Jahre	Sp	95 90 95 90		Se	6 17 13 23							
	Alle	75 Jahre															
Sp	95 90 95 90																
Se	6 17 13 23																

Fortsetzung Tabelle A-16

Autor	Jahr	Bemerkungen																								
Cummings	94	<p>SOF, USA N: 7963 ≥ 65 (MW 73) Jahre 2.1 Jahre mittlere follow-up Dauer 83 Hüft # (1%) Methoden: DXA (OS) Relative Risiken in ähnlicher Größenordnung wie in früheren Publikationen ROC (via MW + SD, → Tabelle 1):</p> <table> <tr> <td></td> <td>/cm²</td> <td>/cm³</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>95</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>19</td> <td>33</td> <td>10</td> <td>20</td> </tr> </table>		/cm ²	/cm ³			Sp	95	90	95	90	Se	19	33	10	20									
	/cm ²	/cm ³																								
Sp	95	90	95	90																						
Se	19	33	10	20																						
Davis	94	<p>KOS, Hawaii N: 744 ? WK # Methoden: SPA, DPA Risiko in Abhängigkeit von Anzahl Meßsorten mit niedriger (unteres Terzil) Knochendichte (0-4) (→ Abb. 1)</p> <table> <tr> <td>Sp</td> <td>88</td> <td>78</td> <td>63</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>33</td> <td>58</td> <td>79</td> <td>94</td> </tr> </table>	Sp	88	78	63	46	Se	33	58	79	94														
Sp	88	78	63	46																						
Se	33	58	79	94																						
Nevitt	94	<p>SOF, USA N: 9704 ≥ 65 (MW 72) Jahre 4.9 Jahre mittlere follow-up Dauer 1552 nicht-WK # bei ? Patientinnen; 238 erste Hüft # (2%), 361 UA #, 175 PH # Aufspaltung in Frauen < 80 vs ≥ 80 Jahre Methoden: SPA, DXA Relative Risiken in ähnlicher Größenordnung wie in früheren Publikationen Keine ROC-Analyse, da keine MW + SD, keine auswertbaren Balkendiagramme (nur 3D)</p>																								
Wasnich	94	<p>KOS, Hawaii N: 893 Alter: 43-80 (MW 63) Jahre ≈ 4.7 Jahre mittlere follow-up Dauer (gleiches Kollektiv wie bei Ross 91) 61 Pat. mit WK # (7%) Methoden: SPA, DPA ROC (OC und Alter via MW + SD, → Tab. 2 + 3):</p> <table> <tr> <td></td> <td colspan="2">SPA (OC)</td> <td colspan="2">prävalente DPA (WS)</td> <td>nWK #</td> <td>WK #</td> <td>OC+WK #</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>93</td> <td>93</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>27</td> <td>40</td> <td>18</td> <td>31</td> <td>22</td> <td>41</td> <td>52</td> </tr> </table>		SPA (OC)		prävalente DPA (WS)		nWK #	WK #	OC+WK #	Sp	95	90	95	90	93	93	90	Se	27	40	18	31	22	41	52
	SPA (OC)		prävalente DPA (WS)		nWK #	WK #	OC+WK #																			
Sp	95	90	95	90	93	93	90																			
Se	27	40	18	31	22	41	52																			
Black	95	<p>SOF, USA N: 503 ≥ 65 (MW ?) Jahre 3.7 Jahre mittlere follow-up Dauer 98 (94) mit milden und 70 (68) mit höhergradigen vertebralem Deformitäten (19% bzw. 14%) Methoden: DXA (WS) ROC (via MW + SD) für höhergradige vs. keine Deformitäten (→ Tabelle 5)</p> <table> <tr> <td></td> <td colspan="2">semiqu.</td> <td colspan="2">morph.</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>95</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>21</td> <td>30</td> <td>14</td> <td>25</td> </tr> </table>		semiqu.		morph.		Sp	95	90	95	90	Se	21	30	14	25									
	semiqu.		morph.																							
Sp	95	90	95	90																						
Se	21	30	14	25																						

Fortsetzung Tabelle A-16

Autor	Jahr	Bemerkungen																												
Kröger	95	<p>Finnland N: 3222 Alter: 47-59 (MW 53) Jahre 2.4 Jahre mittlere follow-up Dauer 183 # (alle) bei 168 Patientinnen (5%) Methode: DXA (WS und OS) ROC (via MW + SD, → Tabelle 1):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>WS</td> <td>OS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>11 20</td> <td>9 16</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		WS	OS			Sp	95 90	95 90			Se	11 20	9 16															
	WS	OS																												
Sp	95 90	95 90																												
Se	11 20	9 16																												
Ross	95	<p>KOS, Hawaii N: 840 ≈ 8 Jahre mittlere follow-up Dauer 100 WK # bei ? Pat. Methoden: DPA (WS) ROC (via Terzile, → Tabelle 4)</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>Sp</td> <td>70</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>58</td> <td>85</td> </tr> </table>	Sp	70	36	Se	58	85																						
Sp	70	36																												
Se	58	85																												
Hans	96	<p>Frankreich N: 5662 Alter: MW 80 Jahre 2 Jahre mittlere follow-up Dauer 115 Pat. mit Hüft # (2%) Methoden: DXA (OS) ROC (via MW + SD) nicht möglich, da sehr niedrige Standardabweichung bei Pat. mit # (→ Tabelle 1); allerdings Punktberechnung bei Spez=50 möglich (→ Tabelle 4)</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>Sp</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>n.a.</td> <td>81</td> <td>≡ Cummings 93</td> </tr> </table>	Sp	95	90	50	Se	n.a.	81	≡ Cummings 93																				
Sp	95	90	50																											
Se	n.a.	81	≡ Cummings 93																											
Torgerson	96	<p>Großbritannien N: 3222 Alter: 45-49 (MW 53) Jahre 2 Jahre follow-up Dauer 44 Patientinnen mit # (alle) (1%) Methode: DXA (WS und OS) ROC (via MW + SD, → Tabelle 3):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>WS</td> <td>OS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>13 24</td> <td>n.a.</td> <td>(s.o.)</td> <td></td> </tr> </table>		WS	OS			Sp	95 90	95 90			Se	13 24	n.a.	(s.o.)														
	WS	OS																												
Sp	95 90	95 90																												
Se	13 24	n.a.	(s.o.)																											
Bauer	97	<p>SOF, USA N: 6189 Alter: ≥ 70 Jahre (5 Jahre nach initialem Einschluß) 2 Jahre mittlere follow-up Dauer 350 Pat. mit nWK # (6%); 54 Pat. mit Hüft # (1%) Methode: SXA (!) und DXA ROC (via MW + SD, → Tabelle 1):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td colspan="2">Hüft #</td> <td colspan="2">nWK #</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>OC</td> <td>OS</td> <td>OC</td> <td>OS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>18 29</td> <td>19 31</td> <td>7 14</td> <td>13 21</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Hüft #		nWK #					OC	OS	OC	OS			Sp	95 90	95 90	95 90	95 90			Se	18 29	19 31	7 14	13 21		
	Hüft #		nWK #																											
	OC	OS	OC	OS																										
Sp	95 90	95 90	95 90	95 90																										
Se	18 29	19 31	7 14	13 21																										

* Unter ". ROC" wird mit dem Pfeil ("@") auf die Stelle in der Originalpublikation verwiesen, an der die entsprechenden Angaben zu finden sind

Tabelle A-17: Querschnittsstudien und retrospektive Kohortenanalysen mit Erfassung der Frakturanamnese

Autor	Jahr	Bemerkungen									
Nicholson	93	<p>Großbritannien QS N: 222 Alter: 50-82 (MW 63) Jahre 124 Pat. mit WK # (56%) Methode: DXA (WS) keine ROC-Analyse, da keine SD angegeben, aber: „In summary, our results suggest that the relationship between vertebral deformity and BMD is more complex than has previously been thought. Relatively mild (grade 1) deformities are strongly associated with increased age but not with reduced BMD. Subjects with more severe (grade 2) deformities tend to have a reduced BMD, but there is considerable variation in the observed BMD values. Extreme deformities (grade 3) are not associated with reduced BMD or increased age, and may represent traumatic events.“ (S. 396, 2. Spalte, oben)</p>									
Bauer	95	<p>USA QS, Pat. aus Therapiestudie (FIT) N: 484 Alter: 55-80 (MW 69) Jahre 131 Pat. mit WK # (27%) Methode: DXA (OS, WS, GK) ROC (via MW + SD, → Tabelle 1):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>OS</td> <td>WS</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>18 26</td> <td>17 27</td> </tr> </table>		OS	WS	Sp	95 90	95 90	Se	18 26	17 27
	OS	WS									
Sp	95 90	95 90									
Se	18 26	17 27									
Del Rio	95	<p>Spanien QS N: 1619 Alter: 20-80 Jahre 144 Pat. mit WK # (9%) Methode: DXA (a.p., lat.) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben (keine MW + SD); Se und Sp punktweise aus Abb. 5 mit altersabhängigen Referenzkurven (± 1 SD):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>a.p.</td> <td>lat.</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>84</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>80</td> <td>50</td> </tr> </table>		a.p.	lat.	Sp	84	84	Se	80	50
	a.p.	lat.									
Sp	84	84									
Se	80	50									
Gilfillan	95	<p>Australien QS N: 1935 Alter: 17-86 (MW 54) Jahre 358 Pat. mit # (alle) (19%), (u.a. 3 Pat. mit Hüft # (0.2%), 24 Pat. mit WK # (1%), 62 Pat. mit UA # (3%) Methode: SPA (DR) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben (keine SD); alle Frakturarten (bis auf Hüft # → FZ) nach Altersadjustierung signifikant mit niedriger Knochendichte im Vergleich zu Pat. ohne # assoziiert</p>									
Gonnelli	95	<p>Italien QS N: 304 Mittleres Alter: 59 Jahre 225 Pat. mit WK # (74%!) Methode: DXA ROC (→ Abb. 1):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>64 79</td> </tr> </table>	Sp	95 90	Se	64 79					
Sp	95 90										
Se	64 79										

Fortsetzung Tabelle A-17

Autor	Jahr	Bemerkungen												
Jergas	95	<p>USA, Kalifornien QS, Pat. aus 2 Therapiestudien (sehr ähnlich wie Yu 1995) N: 260 Alter: 46-80 (MW 64) Jahre 67 Pat. mit WK # (26%) Methode: aQCT, DXA ROC (→ Abb. 2):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>aQCT</td> <td>DXA (PA)</td> <td>DXA (lat.)</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>26 41</td> <td>13 22</td> <td>21 31</td> </tr> </table>		aQCT	DXA (PA)	DXA (lat.)	Sp	95 90	95 90	95 90	Se	26 41	13 22	21 31
	aQCT	DXA (PA)	DXA (lat.)											
Sp	95 90	95 90	95 90											
Se	26 41	13 22	21 31											
Ross	95	<p>KOS, Hawaii RK N: 650 Alter: 55-92 (MW 74) Jahre ≈ 9 Jahre mittlere follow-up Dauer 84 Pat. mit WK # (13%) Methode: SXA (!) und DXA ROC (via MW + SD, → Tabelle 1):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>OC</td> <td>DR</td> <td>WS</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>17 28</td> <td>11 21</td> <td>9 17</td> </tr> </table>		OC	DR	WS	Sp	95 90	95 90	95 90	Se	17 28	11 21	9 17
	OC	DR	WS											
Sp	95 90	95 90	95 90											
Se	17 28	11 21	9 17											
Stegman	95	<p>SCBQS, USA, Nebraska QS N: 188 Alter: ≥ 30 Jahre Unklare Zahl von Pat. mit # (WK und nWK, "low energy") Methode: SPA (DR, DU) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben; altersadjustierte OR (pro SD) reichen von 0.92 bis 1.37</p>												
Stegman	95	<p>SCBQS, USA, Nebraska QS N: 809 Alter: ≥ 50 (MW 66) Jahre ? Pat. mit 139 "low energy" # Methode: SPA (DR, DU) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben; altersadjustierte OR (pro SD) reichen von 1.4 bis 1.8 (DU)</p>												
Travers-Gustafson	95	<p>SCBQS, USA, Nebraska QS N: 899 Alter: ≥ 50 (MW 66) Jahre ? Pat. mit 156 "low energy" # Methode: SPA (DR, DU) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben; altersadjustierte OR (pro SD) reichen von 1.3 bis 1.7 (DU)</p>												
Turner	95	<p>USA, Indiana QS, Pat. aus Therapiestudie N: 325 (für Hüft #) bzw. 299 (für WK #) Alter ≥ 60 (MW 74) Jahre 22 Pat. mit Hüft # (7%), 22 Pat. mit WK # (7%) Methode: DXA (WS, OS) ROC (→ Abb. 1 + 2):</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>WK # (WS)</td> <td>Hüft # (OS)</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>14 27</td> <td>32 45</td> </tr> </table>		WK # (WS)	Hüft # (OS)	Sp	95 90	95 90	Se	14 27	32 45			
	WK # (WS)	Hüft # (OS)												
Sp	95 90	95 90												
Se	14 27	32 45												

Fortsetzung Tabelle A-17

Autor	Jahr	Bemerkungen																										
Yu	95	<p>USA, Kalifornien QS, Pat. aus 2 Therapiestudien N: 240 Alter: 47-80 (MW 64) Jahre 72 Pat. mit WK # (30%) Methode: aQCT, DXA ROC (→ Abb. 3):</p> <table> <tr> <td></td> <td>aQCT</td> <td>DXA (PA)</td> <td>DXA (lat.)</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>30 43</td> <td>13 21</td> <td>23 34</td> </tr> </table>		aQCT	DXA (PA)	DXA (lat.)	Sp	95 90	95 90	95 90	Se	30 43	13 21	23 34														
	aQCT	DXA (PA)	DXA (lat.)																									
Sp	95 90	95 90	95 90																									
Se	30 43	13 21	23 34																									
Glüer	96	<p>SOF, USA RK, teilweise auch prospektiv erfaßt N: 4698 Alter: ≥ 65 (MW 76) Jahre Follow-up: 7.8 Jahre 106 Pat. mit Hüft # (2%), 812 Pat. mit 1378 prävalenten WK # (17%), 168 Pat. mit 221 inzidenten WK # (5%) Methode: SXA (!) und DXA ROC (via MW + SD, → Tabelle 1):</p> <table> <tr> <td></td> <td colspan="2">Hüft #</td> <td colspan="2">inz. WK #</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OC</td> <td>WS</td> <td>OS</td> <td>OC</td> <td>WS</td> <td>OS</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>23 34</td> <td>12 21</td> <td>28 38</td> <td>16 27</td> <td>14 25</td> <td>15 26</td> </tr> </table>		Hüft #		inz. WK #			OC	WS	OS	OC	WS	OS	Sp	95 90	95 90	95 90	95 90	95 90	95 90	Se	23 34	12 21	28 38	16 27	14 25	15 26
	Hüft #		inz. WK #																									
	OC	WS	OS	OC	WS	OS																						
Sp	95 90	95 90	95 90	95 90	95 90	95 90																						
Se	23 34	12 21	28 38	16 27	14 25	15 26																						
Jones	96	<p>Australien QS N: 187 Alter: ≥ 60 (MW 70) Jahre 23 Pat. mit 73 WK # (4 SD Kriterium) (12%) Methode: DXA (WS und OS) ROC (via Quartile, allerdings FZ recht klein, → Abb. 2):</p> <table> <tr> <td></td> <td colspan="2">WS</td> <td colspan="2">OS</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>77 52</td> <td>26</td> <td>78 52</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>41 61</td> <td>80</td> <td>48 64</td> <td>86</td> </tr> </table>		WS		OS		Sp	77 52	26	78 52	27	Se	41 61	80	48 64	86											
	WS		OS																									
Sp	77 52	26	78 52	27																								
Se	41 61	80	48 64	86																								
Stegman	96	<p>SCBQS, USA, Nebraska QS N: 899 Alter: ≥ 50 (MW 67) Jahre 201 Pat. mit 338 WK # (22%) Methode: SPA (DR, DU) ROC (via Quartile, → Tabelle 3):</p> <table> <tr> <td>Sp</td> <td>78 56</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>37 69</td> <td>85</td> </tr> </table>	Sp	78 56	28	Se	37 69	85																				
Sp	78 56	28																										
Se	37 69	85																										
von der Recke	96	<p>Dänemark QS N: 250 (von 387) ohne degenerative WS-Veränderungen Alter: 68-72 Jahre 37 Pat. mit WK # (15%), 31 Pat. mit nWK # (12%) Methode: DXA, SPA ROC (via MW + SEM, → Tabelle 2):</p> <table> <tr> <td></td> <td colspan="2">WK # (WS)</td> <td colspan="2">nWK # (DR)</td> </tr> <tr> <td>Sp</td> <td>95 90</td> <td>95 90</td> </tr> <tr> <td>Se</td> <td>11 20</td> <td>20 31</td> </tr> </table>		WK # (WS)		nWK # (DR)		Sp	95 90	95 90	Se	11 20	20 31															
	WK # (WS)		nWK # (DR)																									
Sp	95 90	95 90																										
Se	11 20	20 31																										

Fortsetzung Tabelle A-17

Autor	Jahr	Bemerkungen
Krischker	97	<p>Deutschland QS, Rehabilitationsklinik N: 1579 Alter: 20-84 (MW 57) Jahre 886 nWK # bei ? Pat., 142 WK # bei ? Pat., 250 UA # bei ? Pat., 21 Hüft # (1%) Methode: pQCT keine ROC-Analyse bzw. Angabe von Se und Sp möglich, da keine MW + SD bzw. keine Angabe zu Zahl von Pat. mit #; falls man davon ausgeht, daß pro Pat. nur 1 Hüft # aufgetreten ist, ergibt sich folgendes Bild für Pat. \geq 56 Jahre (\rightarrow Ta- belle 2): 21 # bei 804 Pat. (mittleres Alter 63 Jahre) Sp 75 67 Se 62 71 (\cong Cummings 93) Die Ergebnisse für andere Frakturarten sind sicher nicht günstiger, eher ungünsti- ger</p>
Lunt	97	<p>Europa, EVOS QS N: 2088 Alter: 50-75 Jahre 288 Pat. mit WK # (McCloskey) (14%) Methode: DXA (WS, OS) ROC (\rightarrow Abb. 1): WS OS Sp 95 90 95 90 Se 21 26 22 29</p>

A.3 Anhang Kapitel C.5 (Indikationsstellung zur Osteodensitometrie)**A.3.1 HTA-Berichte und ihre Quellen:****INAHTA:**

1. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: The Effectiveness of Bone Density Measurement and Associated Treatments for Prevention of Fractures: An International Collaborative Review. International Journal of Technology Assessment in Health Care 14(2):237-255; 1998
2. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings. September 1996
3. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings - summary. September 1996
4. Hailey D: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Background paper one: Methods used in the measurement of bone density. July 1996
5. Marshall D, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures Background paper two: predictive value of bone densitometry. July 1996

6. Sampietro-Colom L, Granados A, Rico R, Asua J: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Background paper three: A review of the evidence for reduction in bone loss and fractures through use of hormone replacement therapy and calcitonin. September 1996.

Eingeschlossene Berichte

- a) Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Mätning av bentäthet. Stockholm, November 1995
- b) National Health Technology Advisory Panel: Bone mineral assessment, an update. Canberra: Australian Institute of Health, 1989
- c) Sampietro-Colom L, Almazan C, Granados A: Evaluacion de la densitometria osea. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Oficina Tecnica d'Avaluacio de Tecnologia Medica, 1994
- d) Osteba: Evaluation de Tecnologias Sanitaria: Actuacion ante la Osteoporosis en el Pais Vasco. Vitoria-Gasteiz: 1994
- e) Center for Health Care Technology: Bone densitometry: patients with end-stage renal disease. Rockville, Maryland. Agency for Health Care Policy and Research. March 1996
- f) Agence nationale pour le developement de l'Evaluation Medicale. Evaluation d'osteodensitometrie. France, 1991
- g) Henry D, Robertson J, Gillespie W, O'Connell D, Cummnings R: Estrogen treatment - Results of published trials and epidemiological studies, assessment of study quality and public health implications. Newcastle, Australia: University of Newcastle, 1995
- h) Henry D, Robertson J, O'Connell, Gillespie W: The skeletal effects of estrogen therapy in post-menopausal women. An assessment of the quality of randomized trials published between 1977 and 1993. Newcastle, Australia: University of Newcastle, 1995

Folgende HTA-Institutionen haben bisher die Ergebnisse des INAHTA-Statements sanktioniert:

- Agencia de Evaluation de Tecnologias Sanitarias, Madrid (AETS)
- Basque Office for Health Technology Assessment, Victoria-Gasteiz, (Osteba)
- Catalan Agency for Health Technology Assessment, Barcelona (CAHTA)
- Alberta-Heritage Foundation for Medical Research, Edmonton (AHFMR)
- Center for Health Care Technology, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville (CHCT)
- Danish Institute for Health Services Research and Development, (DSI)
- Finnish Office for Health Care Technology Assessment, Helsinki (FinOHTA)
- NHS Center for Reviews and Dissemination, York (UK NHS CRD)
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Stockholm (SBU)
- TNO Prevention and Health, Leiden (TNO)

BCOHTA

1. Green CJ, Bassett K, Foersten V, Kazanijan A: Bone mineral density testing: Does the evidence support its use in well women? British Columbia Office of Technology Assessment; Centre for Health Services & Policy Research. The University of Vancouver, B.C., Canada; 1997

Eingeschlossene Berichte:

- a) Garton MJ, Cooper C, Reid D: Perimenopausal bone density screening: will it help prevent osteoporosis? *Maturitas* 26(1):35-43; 1997
- b) Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings. September 1996
- c) Wallace RB, Tonner D, Atkins D: Screening for postmenopausal Osteoporosis. In : U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2nd edition. Baltimore (MD): William & Wilkins; 1996
- d) Marshall, DA, Sheldon TA, Jonsson E: Recommendations for the application of bone density measurement. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*: 13 (3):411-419; 1997
- e) Congress Office of Technology Assessment. Effectiveness and cost of osteoporosis screening and hormone replacement therapy, volume I: cost-effectiveness analysis. Washington (DC): Government Printing Office; 1995
- f) Agence nationale pour le developement de l'Evaluation Medicale. Evaluation d'osteodensitometrie. France, 1991
- g) Feig DS: Prevention of osteoporotic fractures in women by estrogen replacement therapy. In: The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian Guide to Clinical Preventive Services. Ottawa: Canada Communications Group, Minister of Supply and Services; 1994
- h) Sampietro-Colom L, Almazan C, Granados A: Evaluacion de la densitometria osea. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat I Seguretat Social, Oficina Tecnica d'Avaluacio de Tecnologia Medica, 1993
- i) Torgerson DJ, Reid DM: Osteoporosis Prevention through screening: will it be cost effective? *Baillieres Clinical Rheumatology* 7(3):603-622; 1993
- j) American Medical Association: Diagnostic and therapeutic technology assessment: measurement of bone density with dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *JAMA* 267(2):286-288, 290-294; 1992
- k) University of Leeds: Screening for osteoporosis to prevent fractures: Should population based bone screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? Leeds, England, School of Public Health, University of Leeds; *Effective Health Care Bulletin*, 1992
- l) Melton LJ, Eddy DM, Johnston CC: Screening for osteoporosis. *Annals of Internal Medicine* 112(7):516-528; 1990
- m) Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ3rd, Weinstein MC: Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Annals of Internal Medicine* 113(8): 594-603; 1990

SBU:

1. Marshall, DA, Sheldon TA, Jonsson E: Recommendations for the application of bone density measurement. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*: 13 (3):411-419; 1997
2. SBU: Bone Density Measurement - A systematic review. *Journal of Internal Medicine* 241 (Suppl. 739):1-60; 1997 (SBU Bericht)

Eingeschlossene Berichte:

- a) Advisory Group on Osteoporosis, Departement of Health, United Kingdom, 1994
- b) Agence nationale pour le developement de l'Evaluation Medicale. Evaluation d'osteodensitometrie. France, 1991
- c) Akademie für Medizinische Diagnoseevaluierung. Der diagnostische Wert der Osteodensitometrie beim Krankheitsbild der Osteoporose. Germany 1993
- d) American College of Obstetricians and Gynaecologists. Osteoporosis. Technical Bulletin. 167. United States, 1992
- e) American College of Physicians, Health and Public Policy Committee. Bone mineral densitometry. United States, 1992.
- f) American College of Rheumatology: Position Statement on bone density measurement. United States 1989.
- g) American National Osteoporosis Foundation, National Institute of Arthritis and Musculo-Skeletal and Skin diseases and European Foundation for Osteoporosis. Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of Osteoporosis. Denmark, 1990
- h) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Prevention of osteoporotic fractures in women by estrogen replacement therapy. Canada, 1994
- i) Danish Medical Research Council and Danish Hospital Institute. Consensus report: Osteoporosis. Denmark, 1995
- j) European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, National Osteoporosis Foundation, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of Osteoporosis. Denmark, 1993
- k) Evaluation de Tecnologicas Sanitaria, Actuacion ante la Osteoporosis ent el Pais Vasco. Spain, 1994
- l) Finnish Academy of Science and the Finnish Medical Society Duodecim. Prevention and treatment of Osteoporosis. Finland, 1992
- m) Health Council of the Netherlands. Preventie van de Osteoporose. The Netherlands, 1991
- n) National Health Technology Advisory Panel, Australian Institutes of Health. Bone mineral assessment: an update. Australia, 1989
- o) National Osteoporosis Society. Priorities for Prevention: Osteoporosis. A decision-making document for diagnosis and prevention. United Kingdom, 1994
- p) Office for Health Technology Assessment. Single photon absorptiometry for measuring bone mineral density. Washington D.C.: U.S. Government Printing Office. 1986

- q) Oficina Tecnica d'Avaluacio de Tecnologia Medica: Evaluacion de la densitometria osea. Spain, 1993
- r) Report on the Trent Regional Osteoporosis Working Party. The costs and benefits of screening for and preventing Osteoporosis in the Trent Region. United Kingdom, 1990
- s) Royal College of Physicians. Fractured neck of femur: Prevention and management. London: Royal College of Physicians, 1989
- t) University of Leeds, University of York, Royal College of Physicians. Effective Health Care Bulletin Number 1: Screening for osteoporosis to prevent fractures. London: Royal College of Physicians, 1992
- u) Preventive Services Task Force. Screening for postmenopausal osteoporosis. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1989
- v) World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994

A.4 Ergebnisse der Literaturrecherchen

A.4.1 Reviews:

Medline

3. Cumming RG: Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 47(4): 194-201, 1990
4. Ross PD, Davis JW, Vogel JM, Wasnich RD: A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis [see comments] *Calcif Tissue Int.* 46(3): 149-61, 1990
5. Melton LJ 3d, Eddy DM, Johnston CC Jr: Screening for osteoporosis [see comments] *Ann Intern Med.* 112(7): 516-28, 1990
6. Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management [see comments] *Ann Intern Med.* 112(5): 352-64, 1990
7. Genereau T, Cabane J: [Benefits of corticosteroids in the treatment of Horton's disease and rhizomelic pseudopolyarthritis: advantages and inconveniences. A meta analysis] *Rev Med Interne.* 13(5): 387-91, 1992
8. al Jarallah KF, Shehab DK, Buchanan WW: Rheumatic complications of alcohol abuse. *Semin Arthritis Rheum.* 22(3): 162-71, 1992
9. Fogelman I: Gonadotropin releasing hormone agonists and the skeleton. *Fertil Steril.* 57(4): 715-24, 1992
10. Olbricht T, Benker G: Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern Med.* 234(3): 237-44, 1993
11. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cauley JA, Cummings SR: Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke.* 24(7): 940-6, 1993
12. Faber J, Galloe AM: Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L thyroxine treatment: a meta analysis. *Eur J Endocrinol.* 130(4): 350-6, 1994

13. Narhinen M, Cernerud L: Salt and public health policies for dietary salt in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care*. 13(4): 300-6, 1995
14. Seeman E, Tsalamandris C, Bass S, Pearce G: Present and future of osteoporosis therapy. *Bone*. 17(2 Suppl): 23S-29S, 1995
15. Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA: A meta analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr*. 125(11): 2802-13, 1995
16. Swain R, Kaplan B: Vitamins as therapy in the 1990s. *J Am Board Fam Pract*. 8(3): 206-16, 1995
17. Udoff L, Langenberg P, Adashi EY: Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review [see comments] *Obstet Gynecol*. 86(2): 306-16, 1995
18. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA: Thiazide diuretics and fractures: can meta analysis help? *J Bone Miner Res*. 10(1): 106-11, 1995
19. Moynahan M, Betz RR, Triolo RJ, Maurer AH: Characterization of the bone mineral density of children with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 19(4): 249-54, 1996
20. Cooper GS, Umbach DM: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta analysis [see comments] *J Bone Miner Res*. 11(12): 1841-9, 1996
21. Swezey RL: Exercise for osteoporosis is walking enough? The case for site specificity and resistive exercise. *Spine*. 21(23): 2809-13, 1996
22. Yang RS, Chieng PU, Tsai KS, Liu TK: Symmetry of bone mineral density in the hips is not affected by age. *Nucl Med Commun*. 17(8): 711-6, 1996
23. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY: Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 81(12): 4278-89, 1996
24. Smith HO, Kammerer Doak DN, Barbo DM, Sarto GE: Hormone replacement therapy in the menopause: a pro opinion. *CA Cancer J Clin*. 46(6): 343-63, 1996
25. Lange S, Paesler E, Richter K: [Prevention of osteoporosis: estrogen substitution paradigm] *Gesundheitswesen*. 58(2): 111-4, 1996
26. Brooks K, Shakespeare R, Christmas P, Whatley R, Jenkins D, Woodward C, Mortimore A: Ability of bone mineral density to predict osteoporotic fractures. Conclusion of meta analysis was unjustified [letter, comment], *BMJ*. 313(7056): 561, 1996
27. Knight DC, Eden JA: A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol*. 87(5 Pt 2): 897-904, 1996
28. Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures [see comments] *BMJ*. 312(7041): 1254-9, 1996
29. Roy JA, Sawka CA, Pritchard KI: Hormone replacement therapy in women with breast cancer. Do the risks outweigh the benefits? *J Clin Oncol*. 14(3): 997-1006, 1996
30. Law MR, Hackshaw AK: A meta analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*. 315(7112): 841-6, 1997
31. Witt DM, Lousberg TR: Controversies surrounding estrogen use in postmenopausal women. *Ann Pharmacother*. 31(6): 745-55, 1997

32. Okamoto T, Gerstein HC, Obara T: Psychiatric symptoms, bone density and non specific symptoms in patients with mild hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism: a systematic overview of the literature. *Endocr J.* 44(3): 367-74, 1997
33. Verhoeven AC, Boers M: Limited bone loss due to corticosteroids, a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol.* 24(8): 1495-503, 1997
34. Rosenberg MJ, King TD, Timmons MC: Estrogen androgen for hormone replacement. A review. *J Reprod Med* 42(7): 394-404, 1997
35. Ross SD: Meta analysis of prevention of nonvertebral fractures by alendronate [letter, comment] *JAMA.* 278(8): 631, discussion 631-2, 1997
36. Cranney A, Tugwell P, Cummings S, Sambrook P, Adachi J, Silman AJ, Gillespie WJ, Felson DT, Shea B, Wells G: Osteoporosis clinical trials endpoints: candidate variables and clinimetric properties. *J Rheumatol.* 24(6): 1222-9, 1997
37. Cranney A, Tugwell P, Shea B, Wells G: Implications of OMERACT outcomes in arthritis and osteoporosis for cochrane metaanalysis. *J Rheumatol.* 24(6): 1206-7, 1997
38. Rhodes DW, Bishop PA: A review of diagnostic ultrasound of the spine and soft tissue. *J Manipulative Physiol Ther.* 20(4): 267-73, 1997
39. Cardona JM, Pastor E: Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int.* 7(3): 165-74, 1997
40. Sbu: Bone density measurement a systematic review. A report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med Suppl.* 739: 1-60, 1997
41. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups [see comments] *JAMA.* 277(14): 1159-64, 1997
42. Gradishar WJ, Jordan VC: Clinical potential of new antiestrogens. *J Clin Oncol.* 15(2): 840-52, 1997
43. Jewelewicz R: New developments in topical estrogen therapy. *Fertil Steril.* 67(1): 1-12, 1997
44. Ernst E: Exercise for female osteoporosis. A systematic review of randomised clinical trials. *Sports Med.* 25(6): 359-68, 1998
45. Garzon P, Eisenberg MJ: Variation in the mineral content of commercially available bottled waters: implications for health and disease. *Am J Med.* 105(2): 125-30, 1998

Cochrane Database of Systematic Reviews (ohne Protokolle), DARE und INAHTA

1. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO: Corticosteroid therapy for maintenance of remission in Crohn's disease. Date of most recent amendment: 23.6. 1998. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
2. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P: Ovulation Suppression vs Placebo in the Treatment of Endometriosis. Date of most recent substantive amendment: 15 February 1996. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.

3. Parker MJ, Handoll HHG, Bhonsle S, Gillespie WJ: Extracapsular proximal femoral fractures: condylocephalic nails (Ender or Harris nails) versus extramedullary implants (fixed nail plates or sliding hip screws). Date of most recent substantive amendment: 01 July 1998. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
4. Gillespie LD, Gillespie WJ, Cumming R, Lamb SE, Rowe BH: Interventions to reduce the incidence of falling in the elderly. Date of most recent substantive amendment: 26 August 1997. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
5. Cheng K, Ashby D, Smyth R: Oral steroids in cystic fibrosis. Date of most recent substantive amendment: 17 July 1998. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
6. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P: Osteoporosis (OP): Calcium (Ca) and Vitamin D for the Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis Date of most recent substantive amendment: 30 November 1997. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
7. Gadsby JG, Flowerdew MW: The effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (ALTENS) in the treatment of patients with chronic low back pain. Date of most recent substantive amendment: 26 December 1997. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
8. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J: Vitamin D and Vitamin D analogues in the prevention of fractures in involutional and post-menopausal osteoporosis. Date of most recent substantive amendment: 26 August 1996. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1997, issue 4.
9. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L: Calcium Supplementation during Pregnancy to prevent hypertensive disorders and related adverse outcomes. Date of most recent substantive amendment: 10 April 1998. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
10. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A: Danazol versus placebo for the treatment of endometriosis. Date of most recent substantive amendment: 27 February 1997. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
11. Ringertz H, Marshall D, Johansson C, Johnell O, Kullenberg R J, Ljunghall S, Saaf M, Wedel H, Hallerby N, Jonsson E, Marke L A, Werko L.. 1997. Bone density measurement: a systematic review. *Journal of Internal Medicine* 241(Supplement 739): pp.1-60. Database no.: DARE-970472
12. Udoff L, Langenberg P, Adashi E Y. 1995. Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review.. *Obstetrics & Gynecology* 86(2): pp. 306-316.
13. Nicholl J P, Coleman P, Brazier J E: Health and healthcare costs and benefits of exercise. *Pharmacoeconomics* 5(2): 109-122; 1994. Database no.: DARE-940055
14. Marshall D, Johnell O, Wedel H. 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal* 312: pp.1254-1259.

15. Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA: A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *Journal of Nutrition* 125(11):2802-2813; 1995
16. University of York. NHS Centre for Reviews and Dissemination; University of Leeds. Nuffield Institute for Health. 1996. Preventing falls and subsequent injury in older people. *Effective Health Care* 2(4): 16p.
17. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY: Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones - a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81(12):4278-4289; 1996
18. Dupont W D, Page D L. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer.. *Archives of Internal Medicine* 151: pp.67-72. 1991. Database no.: DARE-968134
19. Department of Health and Human Services.. 1996. Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. *Health Technology Assessment* 9: pp. 1-31. Database no.: DARE-978266
20. Green C J, Bassett K, Foerster V, Kazanjian A.. 1997. Bone mineral density testing: does the evidence support its selective use in well women?. *B.C. Office of Health Technology Assessment* 97:2T: pp. pp.1-188. Database no.: DARE-988597
21. Dequeker J, Declerck K: Fluor in the treatment of osteoporosis: an overview of thirty years clinical research. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 123(47): pp. 2228-2234. 1993. Database no.: DARE-940167
22. Roy J A, Sawka C A, Pritchard K I: Hormone replacement therapy in women with breast cancer: do the Risks outweigh the benefits. *Journal of Clinical Oncology* 14(3): pp. 997-1006. 1996. Database no.: DARE-960592
23. Butler R C, Martin J C: The treatment of steroid-induced osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Rheumatology* 7(3): pp. 139-143. 1994. Database no.: DARE-950175
24. Cumming R G: Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcified Tissue International* 47(4): pp. 194-201. 1990. Database no.: DARE-942909
25. Best L, Milne R.: Bisphosphonates (alendronate and etidronate) in the management of osteoporosis. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development. Pauline King. Wessex Institute for Health Research and Development, Boldrewood Medical School; Southampton; 1998
26. Sampietro-Colom L, Almazan C, Granados A.. Bone densitometry assessment. (Densitometria òssia). Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment pp. 47., 1993
27. Erlichman M, Holohan T H: Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research. pp.31., 1996
28. Agency for Health Care Policy and Research: Bone densitometry: patients with end-stage renal disease. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research. pp.27, 1996.
29. Johansson C, Johnell O, Jonson R, Ljunghall S, Marké LA, Marshall D, Ringertz H, Sääf M, Wedel H: Bone density measurement. (Bentäthetsmätning). Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care/ Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU), 1995
30. Bone mineral density (BMD) studies: Draft Document; Projected Availability: Spring 1994. Bone mineral density (BMD) studies. Contact address: Martin Erlichman OHTA;

- Agency for Health Care Policy and Research/Office of Health Technology Assessment (OHTA) 6000 Executive Rd., Rockville MD, 20852 USA
31. Green C J, Bassett K, Foerster V, Kazanjian A: Bone mineral density testing: does the evidence support its selective use in well women?. Vancouver: B.C. Office of Health Technology Assessment, Centre for Health Services and Policy Research, University of British Columbia. pp.188., 1997
 32. OTA: Cost effectiveness of screening for osteoporosis. Washington, DC: United States Congress. Office of Technology Assessment In progress: begun November 1989, to be available in Summer 1994: Contact address: Ms H. Gelband. Congress of the United States, Office of Technology Assessment Health Program, Washington DC, 20510-8025, USA
 33. SBU: Estrogen treatment. (Behandling med ostrogen). Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care/ Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU) 163., 1996. Ms H Dahlgren, The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, PO Box 16158, S-10324 Stockholm, Sweden. Tel: 46-86-11-19-13 Fax: 46-86-11-79-73 E-mail: dahlgren@sbu.se
 34. Ringa V, Durieux P: Evaluation of bone mineral density measurement. Paris: Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale pp. 92. 1991
 35. Anthony D, Milne R: Growth hormone for growth hormone deficient adults. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development, 1997. Pauline King. Wessex Institute for Health Research and Development, Boldrewood Medical School, Bassett Crescent East, Highfield, Southampton SO16 7PX. Tel. +44 1703 595661 Fax +44 1703 595662
 36. OTA: Hip fracture outcomes in people age 50 and over: mortality, service use, expenditures, and long-term functional impairment. Washington, DC: United States Congress. Office of Technology Assessment. pp. 121., 1993
 37. The Danish Medical Research Council and the Danish Hospital Institute. Osteoporosis. Consensus statement. (Knogleskorhed. Konsensus-konference). Copenhagen: Danish Hospital Institute pp. 132., 1995
 38. Sáenz A, Conde J, Ruiz F, Cuadrado C, Saiz J, Sancho J: Pathological complications of menopause. (Complicaciones patológicas de la menopausia). Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias pp. 45., 1995
 39. OTA: Policy issues in the prevention and treatment of osteoporosis: In progress: begun in the fall 1989; expected completion in the fall 1994. Policy issues in the prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: United States Congress. Office of Technology Assessment. Contact address: Katie Maslow Office of Technology Assessment, U.S. Congress (OTA) Washington DC 20510-8025 USA
 40. Office of Technology Assessment: Public Information about Osteoporosis: What's Available, What's Needed. Washington DC: U.S. Congress. Office of Technology Assessment pp. 62., 1994
 41. Sheldon TA: Screening for osteoporosis to prevent fractures. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination pp. 12., 1992
 42. Rico, R, Asua, J, Gutierrez M, Baile M: The Problem of Osteoporosis in the Basque Country. Vitoria-Gasteiz, Spain: OSTEBa (Basque Office for Health Technology Assessment, Health Department of the Basque Government) pp. 59., 1994

43. Workgroup on Calcitonin: Use of Calcitonin in the Idiopathic Osteoporosis. (La Calcitonina en el Tractament de L'Osteoporosi Idiopatica). Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment, 1995

Health Star

1. Odum BC; Bussard GM; Lewis RP; Lara WC; Edlich RF, Gampper TJ: High-density porous polyethylene for facial bone augmentation. *J Long Term Eff Med Implants.* 8(1):3-17, 1998
2. Schiefeling M: Prognostic features of menopausal and postmenopausal applicants, for life insurance. *J Insur Med.* 28(1):27-34. 1996;
3. Ulrich D; Hildebrand T; Van Rietbergen B; Muller R, Ruegsegger P: The quality of trabecular bone evaluated with micro-computed, tomography, FEA and mechanical testing. *Stud Health Technol Inform.* 40:97-112. 1997;
4. Majumdar S; Genant HK: Assessment of trabecular structure using high resolution magnetic, resonance imaging. *Stud Health Technol Inform.* 40:81-96. 1997;
5. Muller R; Ruegsegger P: Micro-tomographic imaging for the nondestructive evaluation of, trabecular bone architecture. *Stud Health Technol Inform.* 40:61-79. 1997;
6. van Rietbergen B; Weinans H; Huiskes R: Prospects of computer models for the prediction of osteoporotic, bone fracture risk. *Stud Health Technol Inform.* 40:25-32. 1997;
7. Lowet G; van der Perre G: In vivo and in vitro measurement of ultrasound velocity in, cortical bone. *Stud Health Technol Inform.* 40:201-20. 1997;
8. Leclaire P; Kelders L; Lauriks W; Glorieux C, Thoen J: Ultrasonic wave propagation in porous media: determination of, acoustic parameters and high frequency limit of the classical, models. *Stud Health Technol Inform.* 40:139-55. 1997;
9. Ohne Autorengabe: The Canadian menopause consensus conference. (part 4). In: *The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: policy statement, committee opinion, clinical practice, guidelines.* Ottawa, ON : SOGC,. 11 p. (SOGC policy statement, ; no. 37), 1996
10. Ohne Autorengabe: The Canadian menopause consensus conference. (part 2). In: *The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: policy statement, committee opinion, clinical practice, guidelines.* Ottawa, ON : SOGC,. 13 p. (SOGC policy statement, ; no. 35), 1996
11. Ohne Autorengabe: The economics of osteoporosis and its prevention. A review. *Pharmacoeconomics.* 11(2):126-38. 1997
12. Bettica P; Moro L: Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of, osteoporosis. *J Int Fed Clin Chem.* 7(1):16-22. 1995
13. Piper BA; Galsworthy TD; Bockman RS: Diagnosis and management of osteoporosis. *Contemp Intern Med.* 7(7):61-8. 1995
14. Raiha JE: Biodegradable implants as intramedullary nails. A survey of, recent studies and an introduction to their use. *Clin Mater.* 10(1-2):35-9. 1992;
15. Sartoris DJ; Resnick D: X-ray absorptiometry in bone mineral analysis. *Diagn Imaging.* 12(2):108-13, 159, 183. 1990
16. Emerson RH Jr; Head WC: Dealing with the deficient acetabulum in revision hip, arthroplasty: the importance of implant migration and use of the, jumbo cup. *Semin Arthroplasty.* Jan;4(1):2-8. 1993

17. Whittington R; Faulds D: Hormone replacement therapy: II. A pharmacoeconomic appraisal of, its role in the prevention of postmenopausal osteoporosis and, ischaemic heart disease. *Pharmacoeconomics*. 5(6):513-54. 1994
18. Ohne Autorenangabe: Hormone replacement therapy: I. A pharmacoeconomic appraisal of, its therapeutic use in menopausal symptoms and urogenital, estrogen deficiency [published erratum appears in, *Pharmacoeconomics* 1995 Sep;8(3):244] *Pharmacoeconomics*. 5(5):419-45. 1994
19. Sheldon TA; Freemantle N; Ibbotson S; Pollock C, Mason J; Long AF: Population screening for osteoporosis to prevent fractures. *Qual Health Care*. 1(1):77-80. 1992
20. Johannesson M; Jonsson B: Economic evaluation of osteoporosis prevention. *Health Policy*. 24(2):103-24. 1993

SOMED:

1. Schmidt K: Prävention und Therapie der Osteoporose. *ZFA. Z. Allgemeinmedizin Stuttgart* 66 Nr. 3 S. 31-34, 1990
2. Haas HG; Schaffner W; Liebrich BM: Calcitonin und Osteoporose - Kritische Durchsicht der Literatur 1980-1989. *Klinische Wochenschrift Stuttgart* 68 Nr. 7 S. 359-371, 1990
3. Minne HW: Osteoporosen: Knochenschwund und Knochenbruch vermeidbar?. *Prävention Stuttgart* 13 Nr. 2 S. 59-68, 1990
4. Sieghart S: Die Epidemiologie der Osteoporose. *WMW. Wiener Medizinische Wochenschrift Stuttgart* 140 Nr. 18/19 S. 461-462, 1990
5. Minne HW: Osteoporose alter Menschen: Pathophysiologie, klinisches Bild, Diagnostik, Prävention und Therapie. *Medizinische Welt Stuttgart* 41 Nr. 7 S. 596-606, 1990
6. Minne HW: Zur Epidemiologie und Symptomatologie bei Osteoporose. *Fortschritte der Medizin Stuttgart* 108 Suppl. 104 S. 10-11, 1990
7. Dambacher MA: Prophylaxe und Therapie der Osteoporose. *Fortschritte der Medizin Stuttgart* 108 Suppl. 104 S. 14-15, 1990
8. Gerber NJ; Rey B: Postmenopausale Osteoporose: Gibt es Alternativen zur Östrogen/Gestagen-Substitution?. *Praxis Stuttgart* 80 Nr. 16 S. 423-427, 1991
9. Burnand B: Epidemiologie der Osteoporose. *Therapeutische Umschau Stuttgart* 48 Nr. 2 S. 61-65, 1991
10. Gaßmann B: Osteoporose-Aktionswoche. "Mehr wissen - besser helfen" Eröffnungsveranstaltung, 20./21. September, Berlin. *Ernährungsumschau Stuttgart* 38 Nr. 12 S. 505-507, 1991
11. Garcia Webb P; Prince RL; Henderson NK; Harris MM; Smith M; Price RI; Dick IM: Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *New England J. Medicine Stuttgart* 325 Nr. 17 S. 1189-1195, 1991
12. Bätge B; Fehm HL; Müller PK: Osteoporose. Forschung an einem komplexen Krankheitsbild. *ZFA. Z. Allgemeinmedizin Stuttgart* 68 Nr. 5 S. 107-113, 1992
13. : 105. Tagung Norddeutsche - vormals Nordwestdeutsche - Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Lübeck-Travemünde, 22.-24. November 1991 . *Alete Wissenschaftlicher Dienst Stuttgart* 105 Nr. 5 S. 1-211, 1992

14. Ernst E: Rauchen ist ein Risikofaktor für Wirbelsäulenbeschwerden. Hypothese zum Pathomechanismus. Wiener Klinische Wochenschrift Stuttgart 104 Nr. 20 S. 626-630, 1992
15. Gass R; Gutzwiller F: Epidemiologie der Osteoporose. Praxis Stuttgart 81 Nr. 46 S. 1395-1400, 1992
16. Raspe A; Raspe H: Osteoporose - die epidemiologische Perspektive. ZFA. Z. Allgemeinmedizin Stuttgart 68 Nr. 32 S. 1059-1065, 1992
17. Wenderlein JM: Das Klimakterium der Frau. Eine behandlungsbedürftige hormonelle Umstellungsphase. MMW. Münchener medizinische Wochenschrift Stuttgart 134 Nr. 38 S. 605-608, 1992
18. Bürger B; Randerath O; Rothard E: Ernährung und Osteoporose. Ernährungslehre und -praxis Stuttgart 134 1993 Nr. 1 S. B1-B4 Beilage zur Ernährungsumschau, 1992
19. Dören M; Schneider HPG: Die postmenopausale Osteoporose aus der Sicht des Frauenarztes. Z. gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete Stuttgart 47 Nr. 12 S. 568-572, 1992
20. Kuhl H: Osteoporoseprophylaxe mit Östrogensubstitutions-Therapie. Bewertung der kariovaskulären Protektion. Medizinische Welt Stuttgart 44 Nr. 2 S. 95-98, 1993
21. Marchant DJ: Estrogen-replacement therapy after breast cancer. Risks versus benefits. Cancer. Interdisciplinary Int. J. American Cancer Society Stuttgart 71 Nr. 6 S. 2169-2176, 1993
22. Lauritzen C: Hormonsubstitution in der Menopause. Jahrestagung 1992 der Menopausegesellschaft deutschsprachiger Länder, Arosa. Deutsches Ärzteblatt Stuttgart 90 Nr. 13 S. C626-C628, 1993
23. Dören M; Schneider HPG: Adäquate Östrogensubstitution über viele Jahre. Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Klinikarzt Stuttgart 22 Nr. 5 S. 218-228, 1993
24. Kelly P; Eisman J; Pocock N; Nguyen T; Birmingham J; Sambrook P; Kempner S: Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. New England J. Medicine Stuttgart 328 Nr. 24 S. 1747-1752, 1993
25. Minne HW: Osteoporose - sind Screening-Untersuchungen in der ärztlichen Praxis sinnvoll?. Z. ärztliche Fortbildung Stuttgart 87 Nr. 9 S. 737-742, 1993
26. Christiansen C; Hassager C: 2.4.3 Epidemiology, biochemistry and some results with treatment of postmenopausal osteoporosis. Epidemiologie und Biochemie der postmenopausalen Osteoporose und einige Ergebnisse eigener Behandlungsstudien Original: englisch. Wiener medizinische Wochenschrift Stuttgart 143 Nr. 14/15 S. 389-391, 1993
27. Eichler J Hrsg.; Rieder H Hrsg.; Kalinke H Hrsg.: Rückenschule interdisziplinär. Medizinische, pädagogische und psychologische Beiträge. Stuttgart: Thieme, 242 S., 1993
28. Danz A; Clausen A; Klein K: Osteoporose - Hilfen zur Selbsthilfe. Informationen und praktische Ratschläge zur Prävention und Therapieunterstützung. Köln: gkv, Klein, 111 S., 1993
29. Lengyel E: Twenty-year longitudinal study on aged people in Budapest. Eine 20 Jahre dauernde Längsschnittstudie alter Menschen in Budapest Original: englisch. Z. Gerontologie Stuttgart 26 Nr. 3 S. 156-162, 1993
30. Djurfeldt H; Steen B: The gerontological and geriatric population studies in Gothenburg, Sweden (Die gerontologischen und geriatrischen Populationsstudien in Göte-

- borg, Schweden) Original: englisch. Z. Gerontologie Stuttgart 26 Nr. 3 S. 163-169, 1993
31. Sowers MFR; Galuska DA: Epidemiology of bone mass in premenopausal women. Epidemiologic Reviews Stuttgart 15 Nr. 2 S. 374-398, 1993
 32. Groth S: Die Medikalisierung der Wechseljahre. Argumente gegen eine generelle Hormonbehandlung. ZFA. Z. Allgemeinmedizin Stuttgart 70 1994 Nr. 11 S. 421-424, 1993
 33. Somogyi A Hrsg.; Stück B Hrsg.; Großklaus R Hrsg.; et al. Hrsg.: Osteoporose - Prävention in Gegenwart und Zukunft. Berlin: Bundesgesundheitsamt, 1994, 113 S., 1993
 34. Svanborg A; Selker L: Postponement of aging-related disability. World Health Forum Stuttgart 14 Nr. 2 S. 150-157, 1993
 35. Menninger H: Rheuma im Alter: Prävention im Alltag. Deutsche Zentrale für Volksgesundheitspflege. Schriftenreihe Stuttgart 14 Nr. 2 S. 9-22, 1992
 36. Lindsay R: Prevention of osteoporosis. Preventive Medicine Stuttgart 23 Nr. 5 S. 722-726, 1994
 37. Kunczik T; Ringe JD: Osteoporose: Eine Herausforderung für die Zukunft. Deutsches Ärzteblatt Stuttgart 91 Nr. 16 S. C-C, 1994
 38. Edwards G Hrsg.; Peters TJ Hrsg.: Alcohol and alcohol problems. Edinburgh: Churchill Livingstone, , 234 S., 1994
 39. Rompe JD; Reichel W; Steeger D: Die Bedeutung von körperlicher Aktivität bei der Prävention und Therapie der Osteoporose des älteren Menschen. Orthopädische Praxis Stuttgart 30 Nr. 4 S. 205-207, 1994
 40. Abendroth K; Abendroth B: Pathophysiologie und Epidemiologie der Osteoporose. Z. ärztliche Fortbildung Stuttgart 89 Nr. 1 S. 5-11, 1995
 41. Bornkessel B: Rückenschmerzen, Epidemiologie, Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten Stuttgart 18 Nr. 3 S. 68-74, 1995
 42. Michel P; Leitzmann C: Osteoporose und Ernährung. Prävention Stuttgart 18 Nr. 1 S. 15-17, 1995
 43. Lustenberger A; Ganz R: Epidemiologie trochantärer Femurfrakturen über 2 Jahrzehnte 1972-1989. Unfallchirurg Stuttgart 98 Nr. 5 S. 278-282, 1995
 44. Resch H: Osteoporose. Arzt und Praxis Stuttgart 49 Nr. 726 S. 312-318, 1995
 45. Döbrössy L Hrsg.: Prevention in primary care. Recommendations for promoting good practice. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, , 216 S., 1995
 46. Davis JW; Ross PD; Wasnich RD: A longitudinal study of estrogen and calcium supplement use among Japanese women living in Hawaii. Preventive Medicine Stuttgart 24 Nr. 2 S. 159-165, 1995
 47. Lehmann R; Allolio B: Epidemiologie der Osteoporose Familiäre Belastung wesentliche Determinante. Therapiewoche Stuttgart 45 Nr. 23 S. 1351-1356, 1995
 48. Walter U; Günther U; Lorenz C; Schwartz FW: Präventionsprogramm "gesund alt werden", Beurteilung des Kursprogramms Ernährung aus Sicht der Teilnehmer/innen und Kursleiterinnen. Ernährungsumschau Stuttgart 42 Nr. 8 S. 279-286, 1995

49. Hinzman J; Dannbeck S; Auer C: Stationäre bzw. ambulante Sturzvermeidungsschulung - ein wirksames Konzept zur Vermeidung von Frakturen der Extremitäten. Orthopädische Praxis Stuttgart 32 1996 Nr. 1 S. 53-55, 1995
50. Vuylsteek K Hrsg.; Hallen M Hrsg.: Epidemiology. Amsterdam: IOS Press, 367 S., 1994
51. Twibell RK; Ali NS: Health promotion and osteoporosis prevention among postmenopausal women. Preventive Medicine Stuttgart 24 Nr. 5 S. 528-534, 1995
52. Kuhl H; Runnebaum B; Schneider HPG: Langfristige Hormonsubstitution und Mammakarzinomrisiko: Aktuelle Bestandsaufnahme. Geburtshilfe und Frauenheilkunde Stuttgart 56 Nr. 1 S. M1-M5, 1996
53. Pollähne W: Epidemiologie, Pathophysiologie und Symptomatologie der Osteoporose. Kassenarzt Stuttgart 36 Nr. 8 S. 54-60, 1996
54. Harris A; Prince R; Geelhoed E: Cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy and lifestyle intervention for hip fracture. Australian J. Public Health Stuttgart 18 Nr. 2 S. 153-160, 1994
55. Wüster C: Prävention und Therapie der Osteoporose. Münchener medizinische Wochenschrift Stuttgart 137 Nr. 51/52 S. 846-853, 1995
56. Johnell O: Advances in osteoporosis: better identification of risk factors can reduce morbidity and mortality. J. Internal Medicine Stuttgart 239 Nr. 4 S. 299-304, 1996
57. Bell NH; Recker RR; Seeman E; Downs RW; Dequeker J; Quan H; Minne HW; Bröll J; Weiss SR; Liberman UA; Favus M; Rodriguez-Portales J; et al.: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. New England J. Medicine Stuttgart 333 1995 Nr. 22 S. 1437-1443,
58. Allolio B: Osteoporose und Ernährung. Z. ärztliche Fortbildung Stuttgart 90 Nr. 1 S. 19-24, 1996
59. Boonen S; Dequeker J: Strategies for the prevention of senile type II osteoporosis: an update. J. Internal Medicine Stuttgart 239 Nr. 5 S. 383-391, 1996
60. Lange S; Paesler E; Richter K: Osteoporoseprävention: Paradigma Östrogensubstitution. Gesundheitswesen Stuttgart 58 Nr. 2 S. 111-114, 1996
61. Gold DT; Smith SL; Dooley MA; DeVellis BM; Giorgino KB; DeVellis RF; Blalock SJ; Anderson JJB: Osteoporosis prevention in premenopausal women: using a stage model approach to examine the predictors of behavior. Health Psychology Stuttgart 15 Nr. 2 S. 84-93, 1996
62. Ohne Autorenangabe: Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series Stuttgart 15 Nr. 866 S. 1-107, 1996
63. Sievänen H; Oja P; Uusi-Rasi K; Rinne M; Vuori I; Kannus P; Pasanen M; Heinonen A: Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. Lancet Stuttgart 348 Nr. 9038 S. 1343-1347, 1996
64. Herzog W Hrsg.; Munz D Hrsg.; Bergmann G Hrsg.; et al. Hrsg.: Anorexia and Bulimia nervosa . Ergebnisse und Perspektiven in Forschung und Therapie. Frankfurt/Main: VAS-Verlag für Akademische Schriften, 131 S., Brücken... Schriften zur Interdisziplinarität; Bd. 1 , 1996
65. Ross PD: Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. Archives of Internal Medicine Stuttgart 156 Nr. 13 S. 1399-1411, 1996

66. Huber G Hrsg.; Rieder H Hrsg.; Werle J Hrsg.: Sport mit Sondergruppen. Ein Handbuch. Schorndorf: Hofmann, , 618 S. Beiträge zur Lehre und Forschung im Sport; 108, 1996
67. Volkert D: Ernährung im Alter. Wiesbaden: Quelle & Meyer, 372 S., UTB für Wissenschaft: Uni-Taschenbücher; 1948, 1997
68. Zittermann A: Pathogenese und Prävention der postmenopausalen Osteoporose Teil 2: Präventive Maßnahmen. Ernährungsumschau Stuttgart 44 Nr. 2 S. 51-57, 1997
69. Meusel H: Bewegung, Sport und Gesundheit im Alter. Wiesbaden: Quelle und Meyer, 251 S., 1996
70. Ali NS: Predictors of osteoporosis prevention among college women. American J. Health Behavior Stuttgart 20 Nr. 6 S. 379-388, 1996
71. McKnight A; Gilchrist C; Bennett D; Taggart H; Steele K: A general practice trial of health education advice and HRT to prevent bone loss. Health Education J. Stuttgart 56 Nr. 1 S. 35-41, 1997
72. Bendich A Hrsg.; Deckelbaum RJ Hrsg.: Preventive nutrition. The comprehensive guide for health professionals. Totowa, NJ: Humana Press, 579 S., 1997
73. Adam O: Ernährungstherapie bei rheumatoider Arthritis. Aktuelle Ernährungsmedizin Stuttgart 21 Nr. 6 S. 333-339, 1996
74. Keller PJ; Maurer-Major E: Hormonsubstitution in der Menopause. Praxis Stuttgart 86 Nr. 38 S. 1458-1462, 1997
75. Khaw KT: Healthy aging. British Medical J. Stuttgart 315 Nr. 7115 S. 1090-1096, 1997

HSTAT:

1. Osteoporosis (outdated). NIH Consensus Development Conference Statement. Apr. 2-4, 1984; 5(3):1-6; 1984
2. Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Management during Surveillance. NIH Consensus Development Conference Statement. Oct. 29-31, 1990; 8(7):1-18; 1990
3. Ovarian Cancer Screening, Treatment, and Follow-Up. NIH Consensus Development Conference Statement. April 5-7, 1994; 12(3); 1994
4. Optimal Calcium Intake. Final Statement. NIH Consensus Development Conference Statement. June 6-8, 1994; 12(4); 1994
5. Physical Activity and Cardiovascular Health. NIH Consensus Development Conference Statement. Dec 18-20, 1995; 13(3): 1-33; 1995
6. Agency for Health Care Policy and Research: Post-Stroke Rehabilitation: Assessment, Referral, and Patient Management. Quick Reference Guide for Clinicians, No.16; AHCPR 95-0663); 1995
7. Agency for Health Care Policy and Research: Urinary Incontinence in Adults. Quick Reference Guide for Clinicians, No.2; AHCPR 92-0041); Update 1996
8. Agency for Health Care Policy and Research: Management of Cancer Pain. Quick Reference Guide for Clinicians, No.9; AHCPR 94-0593); 1994
9. Agency for Health Care Policy and Research: Acute Low Back Problems. Quick Reference Guide for Clinicians, No.14; AHCPR 95-0643); 1995
10. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services, 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996

11. Agency for Health Care Policy and Research: Health Technology Assessment No. 6. Bone Densitometry: Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. AHCPR Pub. No. 96-0004; 1995
12. Agency for Health Care Policy and Research: Health Technology Assessment No. 8. Bone Densitometry: Patients with End-Stage Renal Disease. AHCPR Pub. No. 96-0040; 1996
13. Education and Treatment of Osteoporosis in patients with Lymphangiomyomatosis. 98-H-0096; NIH Clinical Center Study.
14. Treatment of Childhood Osteoporosis with Alendronate. 98-CH-0077; NIH Clinical Center Study.
15. Bone Biopsy for Histomorphology and Analysis of Bone Marrow. 97-M-0012; NIH Clinical Center Study.
16. Bone Mineral Density in Patients with Major Depression. 94-M-0121; NIH Clinical Center Study.
17. TIP 26: Frederic C. Blow (Consensus Panel Chair): Substance Abuse among older adults. DHHS Pub. No. 98-3179; 1998
18. Tip 16: Peter O. Rostenberg (Consensus Panel Chair): Alcohol and Other Drug Screening of Hospitalized Trauma Patients. DHHS Pub. No. (SMA) 95-3039; 1995
19. Bovine Somatotropin. NIH Technology Assessment Statement Online 1990 Dec 5-7 [Cited year month day]; (7):16
20. Bone Densitometry as a Screening Tool for Osteoporosis in Postmenopausal Women. Final Report produced by the Health Technology Advisory Committee and Revised to reflect recommendations of the Minnesota Health Care Commission. September, 1997

A.4.2 Bisphosphonate (Alendronat und Etidronat; Duplikate entfernt)

Medline

1. Aaseth J, Syversen U, Forre O: [Diphosphonates pharmacology and clinical use] Tidsskr Nor Laegeforen., 118(7): 1064-6; 1998
2. Abbott TA 3d, Lawrence BJ, Wallach S: Osteoporosis: the need for comprehensive treatment guidelines. Clin Ther 18(1): 127-49, discussion 126; 1996
3. Adachi J, Cranney A, Goldsmith CH, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Craig GL, Kaminska E, Sebaldt RJ, Papaioannou A, et al: Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. J Rheumatol. 21(10): 1922-6; 1994
4. Adachi JD: Alendronate for osteoporosis. Safe and efficacious nonhormonal therapy. Can Fam Physician. 44: 327-32; 1998
5. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodzman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA: Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced osteoporosis [see comments] N Engl J Med, 337(6): 382-7; 1997
6. Adami S: Bisphosphonates in prostate carcinoma. Cancer. Oct 15, 80(8 Suppl): 1674-9; 1997

7. Adami S, Baroni MC, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Ortolani S, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int.*, 3 Suppl 3: S21-7; 1993
8. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V: Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis.* 56(3): 201-4; 1997
9. Adami S, Mian M, Gatti P, Rossini M, Zamberlan N, Bertoldo F, Lo Cascio V: Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone.* 15(4): 415-7; 1994
10. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gandolini G, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, et al: Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 17(4): 383-90; 1995
11. Adami S, Zamberlan N, Mian M, Dorizzi R, Rossini M, Braga B, Gatti D, Bertoldo F, Locascio V: Duration of the effects of intravenous alendronate in postmenopausal women and in patients with primary hyperparathyroidism and Paget's disease of bone. *Bone Miner.* 25(2): 75-82; 1994
12. Anderson DC: Alendronate: some remaining paradoxes. *Osteoporos Int.* 3 Suppl 3: S41-2; 1993
13. Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ: Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing.* 26(5): 359-65; 1997
14. Apone S, Lee MY, Eyre DR: Osteoclasts generate cross linked collagen N telopeptides (NTx) but not free pyridinolines when cultured on human bone. *Bone.* 21(2): 129-36; 1997
15. Arteaga de Murphy C, Melendez Alafort L, Montoya Molina CE, Sepulveda Mendez J: Radiopharmacokinetic data for 99mTc ABP a new radiopharmaceutical for bone scanning: comparison with 99mTc MDP. *Nucl Med Biol.* 24(1): 27-33; 1997
16. Ashworth L: Can alendronate help my osteoporosis? *Home Care Provid.* 2(1): 37-42; 1997
17. Atkinson H: Preventing osteoporosis. *Health News.* 10, 4(3): 1-2; 1998
18. Banovac K, Gonzalez F: Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 35(3): 158-62; 1997
19. Banovac K, Gonzalez F, Renfree KJ: Treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 20(1): 60-5; 1997
20. Banovac K, Gonzalez F, Wade N, Bowker JJ: Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia.* 31(10): 660-6; 1993
21. Barzel US: Osteoporosis: taking a fresh look. *Hosp Pract Off Ed.* 31(5): 59-64, 67-8; 1996
22. Bauer DC, Gluer CC, Genant HK, Stone K: Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Bone Miner Res.* 10(3): 353-8; 1995
23. Baumann BD, Wronski TJ: Response of cortical bone to antiresorptive agents and parathyroid hormone in aged ovariectomized rats. *Bone.* 16(2): 247-53; 1995

24. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, O'Reilly S, Wilson J, Sutton D, Pater J, Johnston D, Zee B: Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 9(8): 1397-402; 1991
25. Bellah RD, Zawodniak L, Librizzi RJ, Harris MC: Idiopathic arterial calcification of infancy: prenatal and postnatal effects of therapy in an infant [see comments] *J Pediatr.* 121(6): 930-3; 1992
26. Bellantoni MF: Osteoporosis prevention and treatment. *Am Fam Physician.* 54(3): 986-92, 995-6; 1996
27. Bell NH, Johnson RH: Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Endocrine.* Apr, 6(2): 203-6; 1997
28. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Masino M, Cucinotta E, Norbiato G: Short term variations in bone remodeling biochemical markers: cyclical etidronate and alendronate effects compared. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(9): 3034-9; 1997
29. Bickerstaff DR, Douglas DL, Burke PH, O'Doherty DP, Kanis JA: Improvement in the deformity of the face in Paget's disease treated with diphosphonates. *J Bone Joint Surg Br.* 72(1): 132-6; 1990
30. Biering Sorensen F, Tondevold E: Indomethacin and disodium etidronate for the prevention of recurrence of heterotopic ossification after surgical resection. Two case reports. *Paraplegia.* 31(8): 513-5; 1993
31. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group [see comments] *Lancet.* Dec 7, 348(9041): 1535-41; 1996
32. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR: Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int.,* 3 Suppl 3: S29-39; 1993
33. Blake GM, Herd RJ, Fogelman I: A longitudinal study of supine lateral DXA of the lumbar spine: a comparison with posteroanterior spine, hip and total body DXA. *Osteoporos Int.,* 6(6): 462-70; 1996
34. Blanch J, Pacifici R, Chines A : Pregnancy associated osteoporosis: report of two cases with long term bone density follow up. *Br J Rheumatol.* 33(3): 269-72; 1994
35. Blumsohn A, Naylor KE, Assiri AM, Eastell R: Different responses of biochemical markers of bone resorption to bisphosphonate therapy in Paget disease. *Clin Chem.* 41(11): 1592-8; 1995
36. Body JJ: [Treatment of osteoporosis: current aspects and perspectives] *Rev Med Brux.* 15(4): 282-6; 1994
37. Body JJ, Coleman RE, Piccart M: Use of bisphosphonates in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 22(4): 265-87; 1996
38. Bonde M, Garnero P, Fledelius C, Qvist P, Delmas PD, Christiansen C: Measurement of bone degradation products in serum using antibodies reactive with an isomerized form of an 8 amino acid sequence of the C telopeptide of type I collagen. *J Bone Miner Res.* 12(7): 1028-34; 1997
39. Bone HG, Downs RW Jr, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, McClung MR, Kimmel DB, Gertz BJ, Hale E, Polvino WJ: Dose response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(1): 265-74; 1997

40. Bowman MA, Spangler JG: Osteoporosis in women. *Prim Care*. 24(1): 27-36; 1997
41. Boyce RW, Paddock CL, Franks AF, Jankowsky ML, Eriksen EF: Effects of intermittent hPTH(1-34) alone and in combination with 1,25(OH)(2)D(3) or risedronate on endosteal bone remodeling in canine cancellous and cortical bone. *J Bone Miner Res*. 11(5): 600-13; 1996
42. Boyce RW, Paddock CL, Gleason JR, Sletsema WK, Eriksen EF: The effects of risedronate on canine cancellous bone remodeling: three dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site. *J Bone Miner Res*. 10(2): 211-21; 1995a
43. Boyce RW, Wronski TJ, Ebert DC, Stevens ML, Paddock CL, Youngs TA, Gundersen HJ: Direct stereological estimation of three dimensional connectivity in rat vertebrae: effect of estrogen, etidronate and risedronate following ovariectomy. *Bone*. 16(2): 209-13; 1995b
44. Bradleigh LH, Perkash A, Linder SH, Sullivan GH, Bhatt HK, Perkash I: Deep venous thrombosis associated with heterotopic ossification. *Arch Phys Med Rehabil*. 73(3): 293-4; 1992
45. Braga V, Dorizzi R, Brocco G, Rossini M, Zamberlan N, Gatti D, Adami S: Clinical utility of a wheat germ precipitation assay for determination of bone alkaline phosphatase concentrations in patients with different metabolic bone diseases. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 33(7): 433-9; 1995
46. Brager R: Alendronate treatment for osteoporosis. *Adv Nurse Pract*. 5(3): 28-34; 1997
47. Brooke MM, Heard DL, de Lateur BJ, Moeller DA, Alquist AD: Heterotopic ossification and peripheral nerve entrapment: early diagnosis and excision. *Arch Phys Med Rehabil*. 72(6): 425-9; 1991
48. Brown JP, Kylstra JW, Bekker PJ, Axelrod DW, Siris ES, Altman RD, Singer FR: Risedronate in Paget's disease: preliminary results of a multicenter study. *Semin Arthritis Rheum*. 23(4): 272; 1994
49. Brumsen C, Bloem RM, Papapoulos SE: Paget's disease with osteolytic lesions: combining medical and surgical treatments. *Neth J Med*. 40(5-6): 292-8-1992
50. Bruni L, Giammaria P, Tozzi MC, Camparcola D, Scopinaro F, Imperato C: Fibrodysplasia ossificans progressiva. An 11 year old boy treated with a diphosphonate. *Acta Paediatr Scand*. 79(10): 994-8; 1990
51. Budayr AA, Zysset E, Jenzer A, Thiebaud D, Ammann P, Rizzoli R, Jaquet Muller F, Bonjour JP, Gertz B, Burckhardt P, et al: Effects of treatment of malignancy associated hypercalcemia on serum parathyroid hormone related protein. *J Bone Miner Res*. 9(4): 521-6, 1994
52. Buffo L, Rossini M, Buoncristiano A, Girardello S, Zamberlan N, Diani F, Adami S: [Diphosphonates: and alternative to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. Experience with alendronate] *Minerva Ginecol*. 48(6): 263-72; 1996
53. Burckhardt P, Burnand B: The effect of treatment with calcitonin on vertebral fracture rate in osteoporosis. *Osteoporos Int* 3(1): 24-30; 1993
54. Buschbacher R, McKinley W, Buschbacher L, Devaney CW, Coplin B: Warfarin in prevention of heterotopic ossification. *Am J Phys Med Rehabil*. 71(2): 86-91; 1992
55. Busi S, Catalano A: [Reduction of the Nordin index after therapy with oral alendronate in patients with postmenopausal osteoporosis] *Clin Ter*. 146(12): 857-9; 1995
56. Cameron RB: Esophagitis dissecans superficialis and alendronate: case report. *Gastrointest Endosc*. 46(6): 562-3; 1997

57. Cardona JM, Pastor E: Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int.*, 7(3): 165-74; 1997
58. Carson MR, Winter MC, Travis SM, Welsh MJ: Pyrophosphate stimulates wild type and mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl channels. *J Biol Chem.* Sep 1, 270(35): 20466-72; 1995
59. Chaouat D, Belange G, Danan S, De Vernejoul MC, Faures Quenet B, Chaouat Y: [A one year prospective study of disodium etidronate versus 17 beta estradiol in the prevention of postmenopausal osteoporosis] *Rev Rhum Ed Fr.* 60(5): 353-8; 1993
60. Chappard D, Petitjean M, Alexandre C, Vico L, Minaire P, Riffat G: Cortical osteoclasts are less sensitive to etidronate than trabecular osteoclasts. *J Bone Miner Res.* 6(7): 673-80; 1991
61. Charles J, Hunt JA: Heterotopic bone formation in abdominal incisions. *Hawaii Med J.* 51(3): 65-9; 1992
62. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ: Histomorphometric assessment of the long term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 100(6): 1475-80; 1997
63. Chesnut CH 3d, Harris ST: Short term effect of alendronate on bone mass and bone remodeling in postmenopausal women. *Osteoporos Int.*, 3 Suppl 3: S17-9; 1993
64. Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD, et al: Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med.* 99(2): 144-52; 1995
65. Chines A, Villareal D, Pacifici R: Paget's disease of bone affecting a single vertebra: clinical, radiologic, and histopathologic correlations. *Calcif Tissue Int.* 50(2): 115-7; 1992
66. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY: A 2 year phase II study with 1 year of follow up of risedronate (NE 58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 7(5): 488-199795,
67. Cohen Solal ME, Roux C, Valentin Opran A, Dougados M, Amor B, De Vernejoul MC: Histomorphometric effect of six month treatment with oral Risedronate in patients with multiple myeloma. *Bone.* 14(3): 505-9; 1993
68. Coleman RE: Bisphosphonate treatment of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. *Oncology Huntingt.* 5(8): 55-60, discussion 60-2, 65; 1991
69. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RK: A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol.* 92(4): 704-6; 1997
70. Cooper C, Kanis JA, Compston J: How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet.* Mar 25, 345(8952): 743-4; 1995
71. Cosman F, Nieves J, Walliser J, Lindsay R: Postmenopausal osteoporosis: patient choices and outcomes. *Maturitas.* 22(2): 137-43; 1995
72. Costa L, Servodio Iammarrone C, Gigliotti S, Giuzio E, Buccafusca G: [Paget's disease: a case history, clinical and therapeutic contribution] *Arch Putti Chir Organi Mov.* 38(1): 177-86; 1990
73. Daragon A, Humez C, Michot C, Le Loet X, Grosbois B, Pouyol F, Euller Ziegler L, Azais I, Bernard JF, Menard JF, et al: Treatment of multiple myeloma with etidronate:

- results of a multicentre double blind study. Groupe d'Etudes et de Recherches sur le Myelome (GERM). *Eur J Med.* 2(8): 449-52; 1993
74. 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 [see comments] *N Engl J Med.* 335(14): 1016-21; 1996
 75. de Klerk JM, van Dijk A, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Rijk PP: Pharmacokinetics of rhenium 186 after administration of rhenium 186 HEDP to patients with bone metastases. *J Nucl Med.* 33(5): 646-51; 1992
 76. de Klerk JM, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Dijk A, Quirijnen JM, Blijham GH, van Rijk PP: Phase 1 study of rhenium 186 HEDP in patients with bone metastases originating from breast cancer [see comments] *J Nucl Med.* 37(2): 244-9; 1996a
 77. de Klerk JM, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Dijk A, Stokkel MP, Han SH, Blijham GH, van Rijk PP: Evaluation of thrombocytopenia in patients treated with rhenium 186 HEDP: guidelines for individual dosage recommendations. *J Nucl Med.* 35(9): 1423-8; 1994a
 78. de Klerk JM, Zonnenberg BA, Krouwer HG, Blijham GH, van Dijk A, van het Schip AD, van Die J, van Rijk PP: Transient cranial neuropathy in prostatic cancer with bone metastases after rhenium 186 HEDP treatment. *J Nucl Med.* 37(3): 465-7; 1996b
 79. de Klerk JM, Zonnenberg BA, van het Schip AD, van Dijk A, Han SH, Quirijnen JM, Blijham GH, van Rijk PP: Dose escalation study of rhenium 186 hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med.* 21(10): 1114-20; 1994b
 80. de Ligny CL, Gelsema WJ, Hoevelaken TP, Schuring J: Investigation of two new [^{99m}Tc]Tc HEDP preparations that can be expected to give a better lesion to normal bone uptake ratio when used as bone scanning agents. *Nucl Med Biol.* 20(1): 23-9; 1993
 81. Delling G, Dreyer T, Hahn M, Vogel M, Rittinghaus EF, Hesch RD: [Morphologic study of iliac crest spongiosa in patients with osteoporosis treated according to the ADFR (activation, depression of resorption, formation, repeat the cycle) with parathyroid hormone and diphosphonates (Hannover PTH I study)] *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 128(1): 1-5; 1990
 82. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A: Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double blind, placebo controlled study. *J Clin Oncol.* 15(3): 955-62; 1997
 83. DeMeo JH, Balseiro J, Cole TJ: Etidronate sodium therapy a cause of poor skeletal radiopharmaceutical uptake. *Semin Nucl Med.* 21(4): 332-4; 1991
 84. De Smet L, Roosen P, Zachee B, Fabry G: Monostotic localization of Paget disease in the hand. *Acta Orthop Belg.* 60(2): 184-6; 1994
 85. Devlin RD, Gutteridge DH, Prince RL, Retallack RW, Worth GK: Alterations in vitamin D metabolites during treatment of Paget's disease of bone with calcitonin or etidronate. *J Bone Miner Res.* 5(11): 1121-6; 1990
 86. Devogelaer JP, Broll H, Correa Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Plezia K, Santora AC, Yates AJ, Yuan W: Oral alendronate induces pro-

- gressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 18(2): 141-50; 1996
87. Devogelaer JP, Malghem J, Stasse P, Nagant de Deuxchaisnes C: Biological and radiological responses to oral etidronate and tiludronate in Paget's disease of bone. *Bone*. 20(3): 259-61; 1997
 88. Diamond T, McGuigan L, Barbagallo S, Bryant C: Cyclical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid induced bone loss in postmenopausal women. *Am J Med*. 98(5): 459-63; 1995
 89. Diener KM: Bisphosphonates for controlling pain from metastatic bone disease [see comments] *Am J Health Syst Pharm*. 53(16): 1917-27; 1996
 90. Earnshaw SA, Worley A, Hosking DJ: Current diet does not relate to bone mineral density after the menopause. The Nottingham Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. *Br J Nutr*. 78(1): 65-72; 1997
 91. Eckelt U, Franke WG: [Bone scintiscan of the mandible after tension bolt osteosynthesis of condylar fractures] *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir*. 15(2): 116-20; 1991
 92. Eisinger J, Clairet D: Effects of silicon, fluoride, etidronate and magnesium on bone mineral density: a retrospective study. *Magnes Res*. 6(3): 247-9; 1993
 93. Endo N, Rutledge SJ, Opas EE, Vogel R, Rodan GA, Schmidt A: Human protein tyrosine phosphatase sigma: alternative splicing and inhibition by bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 11(4): 535-43; 1996
 94. Englaro EE, Schroder LE, Thomas SR, Williams CC, Maxon HR 3d: Safety and efficacy of repeated sequential administrations of Re 186(Sn)HEDP as palliative therapy for painful skeletal metastases. Initial case reports of two patients. *Clin Nucl Med*. 17(1): 41-4; 1992
 95. Ensrud KE, Black DM, Harris F, Ettinger B, Cummings SR: Correlates of kyphosis in older women. The Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 45(6): 682-7; 1997
 96. 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 [see comments] *Arch Intern Med*. 157(22): 2617-24; 1997
 97. Eriksen EF: [Etidronate versus alendronate (letter)] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 118(6): 949-50; 1998
 98. Eulry F, Poirier JM, Perard D, Bergamasco P, Lechevalier D, Magnin J: Cauda equina syndrome with pagetic vertebral fusion. Clinical recovery under calcium vitamin D supplementation plus clodronate after apparent failure of pamidronate and acquired resistance to etidronate. *Rev Rhum Engl Ed*. 64(7-9): 495-9; 1997
 99. Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Royle H, Kos S: The effect of low dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 3(2): 71-5; 1993
 100. Eyres KS, Marshall P, McCloskey E, Douglas DL, Kanis JA: Spontaneous fractures in a patient treated with low doses of etidronic acid (disodium etidronate). *Drug Saf*. Mar 7(2): 162-5; 1992
 101. Fairney A, Kyd P, Thomas E, Wilson J: The use of cyclical etidronate in osteoporosis: changes after completion of 3 years treatment. *Br J Rheumatol*. 37(1): 51-6; 1998

102. Falcini F, Trapani S, Ermini M, Brandi ML: Intravenous administration of alendronate counteracts the in vivo effects of glucocorticoids on bone remodeling. *Calcif Tissue Int.* 58(3): 166-9; 1996
103. Fatemi S, Singer FR, Rude RK: Effect of salmon calcitonin and etidronate on hypercalcemia of malignancy [see comments] *Calcif Tissue Int.* 50(2): 107-9; 1992
104. Ferro Flores G, Lezama Carrasco J: A freeze dried kit formulation for the preparation of 99mTc EHDP MoAb IOR CEA1 complex. *Nucl Med Biol.* 21(7): 1013-6; 1994
105. Fialka V, Schimmerl S, Schurawitzki H, Schneider B, Uher E: [Comparative clinical, roentgenologic, scintigraphic and nuclear magnetic resonance tomography studies in sympathetic reflex dystrophy] *Wien Med Wochenschr.* 141(17): 383-8; 1991
106. Filipponi P, Pedetti M, Beghe F, Giovagnini B, Miam M, Cristallini S: Effects of two different bisphosphonates on Paget's disease of bone: ICTP assessed. *Bone.* 15(3): 261-7; 1994
107. Fleisch H: New bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 3 Suppl 2: S15-22; 1993
108. Fleisch HA: Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med.* 29(1): 55-62; 1997
109. Flores JF, Rude RK, Chapman RA, Belani CP, Chang AY, Pritchard JD, Hoff JV: Evaluation of a 24 hour infusion of etidronate disodium for the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Cancer.* 15, 73(10): 2527-34; 1994
110. Flores JF, Singer FR, Rude RK: Effectiveness of a 24 hour infusion of etidronate disodium in the treatment of hypercalcemia of malignant disease. A dose ranging pilot study. *Miner Electrolyte Metab.* 17(6): 390-5; 1991
111. Fong JH, Ingber DE: Modulation of adhesion dependent cAMP signaling by echistatin and alendronate. *Biochem Biophys Res Commun* 221(1): 19-24; 1996
112. Forbes RB, Grant DJ, MacWalter RS: Cyclical etidronate and calcium carbonate (with citrate) supplementation for osteoporosis unmasking primary hyperparathyroidism. *Scott Med J.* 40(6): 177-8; 1995
113. Fox JL, Yu D, Otsuka M, Higuchi WI, Wong J, Powell G: Combined effects of laser irradiation and chemical inhibitors on the dissolution of dental enamel. *Caries Res.* 26(5): 333-9; 1992a
114. Fox JL, Yu D, Otsuka M, Higuchi WI, Wong J, Powell GL: Initial dissolution rate studies on dental enamel after CO₂ laser irradiation. *J Dent Res.* 71(7): 1389-98; 1992b
115. Francis RM, Anderson FH, Torgerson DJ: A comparison of the effectiveness and cost of treatment for vertebral fractures in women. *Br J Rheumatol.* 34(12): 1167-71; 1995
116. Fraser WD: Paget's disease of bone. *Curr Opin Rheumatol.* 9(4): 347-54; 1997
117. Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ: Clodronate and liposome encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5' (beta, gamma dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 12(9): 1358-67; 1997
118. Frolik CA, Bryant HU, Black EC, Magee DE, Chandrasekhar S: Time dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen, and alendronate. *Bone.* 18(6): 621-7; 1996
119. Fromm J: Selections from current literature: hormone therapy in postmenopausal women. *Fam Pract.* 8(3): 288-92; 1991

120. Gallacher SJ, Boyle IT, Capell HA: Pseudogout associated with the use of cyclical etidronate therapy. *Scott Med J.* 36(2): 49; 1991
121. Gallien P, Nicolas B, Le Bot MP, Robineau S, Rivier I, Sarkis S, Brissot R: [Heterotopic ossification and vascular compression] *Rev Rhum Ed Fr.* 61(11): 823-8; 1994
122. Garcia Delgado I, Prieto S, Gil Fraguas L, Robles E, Rofilanchas JJ, Hawkins F: Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int.* 60(2): 155-9; 1997
123. Garcia Moreno C, Serrano S, Nacher M, Farre M, Diez A, Marinoso ML, Carbonell J, Mellibovsky L, Nogues X, Ballester J, Aubia J: Effect of alendronate on cultured normal human osteoblasts. *Bone.* 22(3): 233-9; 1998
124. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 79(6): 1693-700; 1994
125. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, Lassetter KC, Mucklow JC, Porras AG: Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther.* 58(3): 288-98; 1995
126. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG: Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int.* 3 Suppl 3: S13-6; 1993
127. Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK, Chesnut CH 3rd, Eyre DR: Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross linked collagen peptides in urine. *J Bone Miner Res.* 9(2): 135-42; 1994
128. Gibaldi M: Prevention and treatment of osteoporosis: does the future belong to hormone replacement therapy? *J Clin Pharmacol.* 37(12): 1087-99; 1997
129. Giglio MJ, Frid A, Bozzini CE: Influence of bisphosphonate on the negative erythropoietic effects of uranyl nitrate. *Int J Clin Lab Res.* 27(3): 199-201; 1997
130. Girelli CM, Reguzzoni G, Rocca F: [Alendronate induced esophagitis. A report of 2 cases] *Recenti Prog Med.* 88(5): 223-5; 1997
131. Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G, Girasole G: Bisphosphonates inhibit IL 6 production by human osteoblast like cells. *Scand J Rheumatol.* 27(1): 38-41; 1998
132. Gloth FM 3d: Use of a bisphosphonate (etidronate) to improve metastatic bone pain in three hospice patients. *Clin J Pain.* 11(4): 333-5; 1995
133. Gocmen A, Toppare MF, Kiper N, Buyukpamukcu N: Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with a diphosphonate preliminary results of a case. *Respiration.* 1992, 59(4): 250-2; 1992
134. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, Gennari C: Prevention of corticosteroid induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int.* 61(5): 382-5; 1997
135. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R: Primary amino bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs comparison of alendronate and aspirin. *Am J Gastroenterol.* 92(8): 1322-5; 1997
136. Grauer A, Klar B, Knaus J, Scharla SH, Ziegler R: [Bisphosphonate therapy of Paget's disease of bone with pamidronate] *Med Klin.* 91(1): 14-9; 1996
137. Greenspan SL, Holland S, Maitland Ramsey L, Poku M, Freeman A, Yuan W, Kher U, Gertz B: Alendronate stimulation of nocturnal parathyroid hormone secretion: a mechanism to explain the continued improvement in bone mineral density accompanying

- alendronate therapy [published erratum appears in Proc Assoc Am Physicians 108(4):following table of contente] Proc Assoc Am Physicians. 108(3): 230-8; 1996
138. Greenspan SL, Resnick NM: Fracture risk in woman with osteoporosis: must tennis cease? JAMA 269(10): 1306; 1993
 139. Greenwald RA, Stein B, Miller F: Rapid skeletal turnover and hypercalcemia associated with markedly elevated interleukin 6 levels in a young black man. Bone. 22(3): 285-8; 1998
 140. Grigoriev AI, Morukov BV, Oganov VS, Rakhmanov AS, Buravkova LB: Effect of exercise and bisphosphonate on mineral balance and bone density during 360 day antiorthostatic hypokinesia. J Bone Miner Res. 7 Suppl 2: S449-55; 1992
 141. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, de Osaba MJ, Roca M, Torra M, Rodes J: Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. Gastroenterology. 113(1): 219-24; 1997
 142. Guanabens N, Peris P, Monegal A, Pons F, Collado A, Munoz Gomez J: Lower extremity stress fractures during intermittent cyclical etidronate treatment for osteoporosis. Calcif Tissue Int. 54(5): 431-4; 1994
 143. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, Tauer K, Neidhart J, Mallette LE, Siegel R, et al: Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer related hypercalcemia. J Clin Oncol. 10(1): 134-42; 1992
 144. Guerra UP, Englaro E, Cattaruzzi E: Palliative therapy with rhenium 186 HEDP for bone metastases of breast cancer. Tumori. 83(2): 560-2; 1997
 145. Guerrero R, Diaz Martin MA, Diaz Diego EM, Disla T, Rapado A, de la Piedra C: New biochemical markers of bone resorption derived from collagen breakdown in the study of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int., 6(4): 297-302; 1996
 146. Gurlek A, Bayraktar M, Gedik O: Comparison of calcitriol treatment with etidronate calcitriol and calcitonin calcitriol combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis: a prospective study. Calcif Tissue Int. 61(1): 39-43; 1997
 147. Haddad JG: Paget's disease of bone. Curr Ther Endocrinol Metab. 5: 525-7; 1994
 148. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, Eyre DR, Survill TT, Ventura JN, DeBrock J, Ricerca E, Chesnut CH 3d: The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 76(6): 1399-406; 1993
 149. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH 3d: Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments] Am J Med. 95(6): 557-67; 1993
 150. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L: A comparison of the effects of oestrogen/progestogen, high dose oral calcium, intermittent cyclic etidronate and an ADFR regime on calcium kinetics and bone mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis. Osteoporos Int. 4(4): 191-203; 1994
 151. Hauselmann HJ: [Does alendronate reduce the risk of fractures in postmenopausal women with osteoporosis?] Schweiz Rundsch Med Prax. Apr 9, 86(15): 613; 1997
 152. Heaney A, Steele I, Taggart H: Long term efficacy of cyclical etidronate therapy in postmenopausal osteoporosis. Ir J Med Sci. 166(4): 257-9; 1997

153. Heaney RP, Yates AJ, Santora AC 2nd: Bisphosphonate effects and the bone remodeling transient. *J Bone Miner Res.* 12(8): 1143-51; 1997
154. Heikkinen JE, Selander KS, Laitinen K, Arnala I, Vaananen HK: Short term intravenous bisphosphonates in prevention of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res.* 12(1): 103-10; 1997
155. Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I: The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2 year, double blind, placebo controlled study. *Am J Med.* 103(2): 92-9; 1997
156. Hirsch LJ, Pryor Tillotson S: An overview of the results of clinical trials with alendronate, a promising treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Ann Ital Med Int.* 10 Suppl: 22S 28S; 1995
157. Hochberg MC: Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Rev Rhum Engl Ed.* Jun 30, 64(6 Suppl): 53S 55S; 1997
158. Hodsman A, Adachi J, Olszynski W: Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 6. Use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *CMAJ.* 155(7): 945-8; 1996
159. Hommeyer SH, Varney DM, Eary JF: Skeletal nonvisualization in a bone scan secondary to intravenous etidronate therapy. *J Nucl Med.* 33(5): 748-50; 1992
160. Hooker RS: Management of established osteoporosis. *Lippincotts Prim Care Pract.*, 2(1): 32-7; 1998
161. Hosie G, Albert S, Glynn C: Osteoporotic vertebral collapse in a woman. *Practitioner.* 238(1539): 421-4; 1994
162. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med.* 338(8): 485-92; 1998
163. Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA: Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone.* 22(1): 51-5; 1998
164. Hung JC, Appleton RE, Abernethy L: Myositis ossificans complicating severe Guillain Barre syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 39(11): 775-6; 1997
165. Hurvitz EA, Mandac BR, Davidoff G, Johnson JH, Nelson VS: Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 73(5): 459-62; 1992
166. Hyvonen PM, Kowolik MJ: Human neutrophil priming: chemiluminescence modified by hydroxyapatite and three bisphosphonates in vitro. *J Clin Lab Immunol.* 40(2): 69-76; 1993
167. Inoue K, Imai S, Iwasaki A, Egawa M, Hukuda S: Etretinate induced heterotopic bone formation about the hip joint. A case report including ultrastructural study. *Clin Orthop.* (308): 139-45; 1994
168. Isenbarger DW, Chapin BL: Osteoporosis. Current pharmacologic options for prevention and treatment. *Postgrad Med.* 101(1): 129-32, 136-7, 141-21997,
169. Jeal W, Barradell LB, McTavish D: Alendronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs.* 53(3): 415-34; 1997

170. Jee WS, Lin BY, Ma YF, Ke HZ: Extra cancellous bone induced by combined prostaglandin E2 and risedronate administration is maintained after their withdrawal in older female rats. *J Bone Miner Res.* 10(6): 963-70; 1995
171. Kanis JA, Gertz BJ, Singer F, Ortolani S: Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 5(1): 1-13; 1995
172. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups [see comments] *JAMA.* Apr 9, 277(14): 1159-64; 1997
173. Kasting GB, Francis MD: Retention of etidronate in human, dog, and rat. *J Bone Miner Res.* 7(5): 513-22; 1992
174. Katsumata T, Nakamura T, Ohnishi H, Sakurama T: Intermittent cyclical etidronate treatment maintains the mass, structure and the mechanical property of bone in ovariectomized rats. *one Miner Res.* 10(6) 21-31; 1995
175. Kedlaya D, Brandstater ME, Lee JK: Immobilization hypercalcemia in incomplete paraplegia: successful treatment with pamidronate. *Arch Phys Med Rehabil.* 79(2): 222-5; 1998
176. Keen RW, Spector TD: Alendronate: a new bisphosphonate for the treatment of osteoporosis. *Br J Clin Pract.* 50(4): 211-7; 1996
177. Kemink SA, Smals AG, Kloppenborg PW: [Systemic mastocytosis as a cause of osteoporosis (see comments)] *Ned Tijdschr Geneeskd.* 140(24): 1277-9; 1996
178. Kemp KB: From the Congressional Office of Technology Assessment. *JAMA.* Apr 12, 273(14): 1082; 1995
179. Kennedy DW, Hoffer ME, Holliday M: The effects of etidronate disodium on progressive hearing loss from otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 109(3 Pt 1): 461-7; 1993
180. Kent AB, Weinstein RS: Case report: hypercalcemia in acute myeloblastic leukemia is caused by osteoclast activation. *Am J Med Sci.* 306(3): 169-73; 1993
181. Kessenich CR: Update on pharmacologic therapies for osteoporosis. *Nurse Pract.* 21(8): 19-24; 1996
182. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sciberras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG: Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 12(10): 1700-7; 1997a
183. Khan SA, Vasikaran S, McCloskey EV, Beneton MN, Rogers S, Coulton L, Orgee J, Coombes G, Kanis JA: Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone.* 20(3): 263-71; 1997b
184. Kirk JK, Spangler JG: Alendronate: a bisphosphonate for treatment of osteoporosis [see comments] *Am Fam Physician.* Nov 1, 54(6): 2053-60; 1996
185. Kline WF, Matuszewski BK: Improved determination of the bisphosphonate alendronate in human plasma and urine by automated precolumn derivatization and high performance liquid chromatography with fluorescence and electrochemical detection. *J Chromatogr.* 583(2): 183-93; 1992
186. Kline WF, Matuszewski BK, Bayne WF: Determination of 4 amino 1 hydroxybutane 1,1 bisphosphonic acid in urine by automated pre column derivatization with 2,3

- naphthalene dicarboxyaldehyde and high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr.*, 534: 139-49; 1990
187. Kljuchnikov S, Pitkanen O, Raivio KO, Andersson S: Haemolysis in adult and neonatal erythrocytes caused by autoxidation of lipid emulsion (Intralipid). *Acta Paediatr.* 82(4): 348-51; 1993
 188. Kochi K, Okita M, Isono M, Shigemoto S, Watanabe K, Shigemoto M, Matsuura Y: An experience of ischemic limb salvage associated with myositis ossificans of the left thigh. *Hiroshima J Med Sci.* 43(2): 77-9; 1994
 189. Kopjar B, Bjorndal A: [Prevention of osteoporosis related fractures with alendronate] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 118(4): 518-9; 1998
 190. Koster JC, Hackeng WH, Mulder H: Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol.*, 51(2): 145-7; 1996
 191. Kowolik MJ, Hyvonen PM, Sutherland R, Raeburn JA: The effect of two bisphosphonates on human neutrophil chemiluminescence and myeloperoxidase activity. *Biolumin Chemilumin.* 6(4): 223-6; 1991
 192. Kristiansen IS, Falch JA, Andersen L, Aursnes I: [Use of alendronate in osteoporosis is it cost effective?] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 117(18): 2619-22; 1997
 193. Lacy ME, Bevan JA, Boyce RW, Geddes AD Antiresorptive drugs and trabecular bone turnover: validation and testing of a computer model. *Calcif Tissue Int.* 54(3): 179-85; 1994
 194. Latham BB, Osterman J, Lin T, Nankin HR: Immobilization hypercalcemia in an adult patient with pancreatitis and sepsis: case report. *J S C Med Assoc.* 88(12): 570-2; 1992
 195. Leidig Bruckner G, Genant HK, Minne HW, Storm T, Thamsborg G, Bruckner T, Sauer P, Schilling T, Soerensen OH, Ziegler R: Comparison of a semiquantitative and a quantitative method for assessing vertebral fractures in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 4(3): 154-61; 1994
 196. Lems WF, Jacobs JW, Bijlsma JW, van Veen GJ, Houben HH, Haanen HC, Gerrits MI, van Rijn HJ: Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis.* 56(6): 357-63; 1997
 197. Levine J, Nelson D: Esophageal stricture associated with alendronate therapy. *Am J Med.* 102(5): 489-91; 1997
 198. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group [see comments] *N Engl J Med.* 333(22): 1437-43; 1995
 199. Licata AA: Bisphosphonate therapy [see comments] *Am J Med Sci.* 313(1): 17-22; 1997
 200. Lilley LL, Guanci R: Avoiding alendronate related esophageal irritation. *Am J Nurs.* 97(7): 12-4; 1997
 201. Li M, Mosekilde L, Sogaard CH, Thomsen JS, Wronski TJ: Parathyroid hormone monotherapy and cotherapy with antiresorptive agents restore vertebral bone mass and strength in aged ovariectomized rats. *Bone.* 16(6): 629-35; 1995

202. Limouris G, Shukla SK, Manetou A, Kouvaris I, Plataniotis G, Triantafyllou N, Rigas AV, Vlahos L: Rhenium 186 HEDP palliative treatment in disseminated bone metastases due to prostate cancer. *Anticancer Res.* 7(3B): 1699-704; 1997a
203. Limouris GS, Shukla SK, Condi Paphiti A, Gennatas C, Kouvaris I, Vitoratos N, Manetou A, Dardoufas C, Rigas V, Vlahos L: Palliative therapy using rhenium 186 HEDP in painful breast osseous metastases. *Anticancer Res.* 17(3B): 1767-72; 1997b
204. Limouris GS, Skukla SK: Gastric uptake during Re 186 HEDP bone scintigraphy. *Anticancer Res.* 17(3B): 1779-81; 1997c
205. Lin BY, Jee WS, Ma YF, Ke HZ, Kimmel DB, Li XJ: Effects of prostaglandin E2 and risedronate administration on cancellous bone in older female rats. *Bone.* 15(5): 489-96; 1994
206. Lin WY, Lin CP, Yeh SJ, Hsieh BT, Tsai ZT, Ting G, Yen TC, Wang SJ, Knapp FF Jr, Stabin MG: Rhenium 188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med.* 24(6): 590-5; 1997
207. Lippin Y, Shvoron A, Faibel M, Tsur H: Vocal cords dysfunction resulting from heterotopic ossification in a patient with burns. *J Burn Care Rehabil.* Mar 15(2): 169-73; 1994
208. LoCascio V, Braga V, Bertoldo F, Bettica P, Pasini AF, Stefani L, Moro L: Effect of bisphosphonate therapy and parathyroidectomy on the urinary excretion of galactosylhydroxylysine in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol Oxf.* 41(1): 47-51; 1994
209. Lombardi A, Santora AC: Clinical trials with bisphosphonates. *Ann Ital Med Int.* 7(3 Suppl): 158S 165S; 1992
210. Lupoli G, Nuzzo V, Di Carlo C, Affinito P, Vollery M, Vitale G, Cascone E, Arlotta F, Nappi C: Effects of alendronate on bone loss in pre and postmenopausal hyperthyroid women treated with methimazole. *Gynecol Endocrinol.* 10(5): 343-8; 1996
211. Lyritis GP, Tsakalacos N, Paspatis I, Skarantavos G, Galanos A, Androulakis C: The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four year study. *Clin Rheumatol.* 16(4): 354-60; 1997
212. Maconi G, Porro GB: Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate [see comments] *Am J Gastroenterol.* 90(10): 1889-90; 1995
213. Mariotta S, Guidi L, Mattia P, Torrelli L, Pallone G, Pedicelli G, Bisetti A: Pulmonary microlithiasis. Report of two cases. *Respiration.* 64(2): 165-9; 1997
214. Maughan KL: Preventing osteoporotic fractures with alendronate. *J Fam Pract.* 44(4): 336; 1997
215. Maxon HR 3d, Schroder LE, Hertzberg VS, Thomas SR, Englaro EE, Samaratunga R, Smith H, Moulton JS, Williams CC, Ehrhardt GJ, et al: Rhenium 186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med.* 32(10): 1877-81; 1991
216. Maxon HR 3d, Schroder LE, Thomas SR, Hertzberg VS, Deutsch EA, Scher HI, Samaratunga RC, Libson KF, Williams CC, Moulton JS, et al: Re 186(Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone resistant prostate cancer. *Radiology.* 176(1): 155-9; 1990
217. Ma Y, Jee WS, Chen Y, Gasser J, Ke HZ, Li XJ, Kimmel DB: Partial maintenance of extra cancellous bone mass by antiresorptive agents after discontinuation of human

- parathyroid hormone (1-38) in right hindlimb immobilized rats. *J Bone Miner Res.* 10(11): 1726-34; 1995
218. Ma YF, Pan Z, Jee WS, Lin CH, Liang HH, Chen H, Pun S, Li XJ: Intermittent on/off prostaglandin E2 and risedronate are equally anabolic as daily PGE2 alone treatment in cortical bone of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 12(12): 2108-12; 1997
219. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan G el H, Reda C, Yates AJ, Ravn P: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group [see comments] *Ann Intern Med.* 128(4): 253-61; 1998
220. McClung MR: Current bone mineral density data on bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 19(5 Suppl): 195S 198S; 1996
221. Melsen F, Steiniche T: Bone histomorphometry 1993. *Osteoporos Int.* 3 Suppl 1: 98-9; 1993
222. Melton ME, Kochman ML: Reversal of severe osteoporosis with vitamin B12 and etidronate therapy in a patient with pernicious anemia. *Metabolism.* 43(4): 468-9; 1994
223. Meunier PJ, Boivin G: Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone.* 21(5): 373-7; 1997
224. Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R: Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double blind, placebo controlled study and 1 year follow up) [see comments] *J Clin Endocrinol Metab.* 82(9): 2784-91; 1997
225. Meunier PJ, Vignot E: Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone.* 17(5 Suppl): 489S 491S; 1995
226. Meythaler JM, Tuel SM, Cross LL: Successful treatment of immobilization hypercalcemia using calcitonin and etidronate. *Arch Phys Med Rehabil.* 74(3): 316-9; 1993
227. Millard PS: Corticosteroid induced bone loss. *J Fam Pract.* 42(4): 347; 1996
228. Miller PD, Neal BJ, McIntyre DO, Yanover MJ, Anger MS, Kowalski L: Effect of cyclical therapy with phosphorus and etidronate on axial bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 1(3): 171-6; 1991
229. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH 3rd, Ross PD: Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med.* 103(6): 468-76; 1997
230. Millest AJ, Breen SA, Loveday BE, Clarkson PN, Simpson CA, Waterton JC, Johnstone D: Effects of an inhibitor of cathepsin L on bone resorption in thyroparathyroidectomized and ovariectomized rats. *Bone.* 20(5): 465-71; 1997
231. Mitlak BH, Hutchison JS, Kaufman SD, Nussbaum SR: Parathyroid hormone related peptide mediates hypercalcemia in an islet cell tumor of the pancreas. *Horm Metab Res.* 23(7): 344-6; 1991
232. Moe SM: The treatment of steroid induced bone loss in transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 6(6): 544-9; 1997
233. Monfort Gouraud M, Lanza M, Meyer A, Roussel M, Badoual J: [A rare cause of hypercalcemia: familial hypocalciuric hypercalcemia] *Arch Fr Pediatr.* 50(4): 335-7; 1993

234. Monkkinen J, Taskinen M, Auriola SO, Urtti A: Growth inhibition of macrophage like and other cell types by liposome encapsulated, calcium bound, and free bisphosphonates in vitro. *J Drug Target* 2(4): 299-308; 1994
235. Monno S, Yokozawa T, Mizushima Y, Nakayama J, Ohgaku S, Kato H, Takasu N, Kobayashi M: Primary hyperparathyroidism masquerading as immobilization hypercalcemia: report of an illustrative case. *Endocr J.* 40(1): 35-9; 1993
236. Montessori ML, Scheele WH, Netelenbos JC, Kerkhoff JF, Bakker K: The use of etidronate and calcium versus calcium alone in the treatment of postmenopausal osteopenia: results of three years of treatment. *Osteoporos Int.*, 7(1): 52-8; 1997
237. Montoya Molina CE, Sepulveda Mendez J, Arteaga de Murphy C, Melendez Alafort L, Rojas Bautista JC, Lopez Alvarenga JC: [99m Tc alendronate as a new option in bone gammagraphy] *Rev Invest Clin.* 49(5): 373-7; 1997
238. Morales Piga A, Corres Gonzalez J, Perez Ruiz F: [The long term results of ethanehydroxydiphosphonate treatment in Paget's disease of bone] *Rev Clin Esp.* 189(5): 213-7; 1991
239. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr: Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow up. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(2): 396-402; 1998
240. Mosekilde L, Sogaard CH, McOsker JE, Wronski TJ: PTH has a more pronounced effect on vertebral bone mass and biomechanical competence than antiresorptive agents (estrogen and bisphosphonate) assessed in sexually mature, ovariectomized rats. *Bone* 15(4): 401-8; 1994
241. Mukherjee T, Barad D, Turk R, Freeman R: A randomized, placebo controlled study on the effect of cyclic intermittent etidronate therapy on the bone mineral density changes associated with six months of gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 175(1): 105-9; 1996
242. Mulder H, Struys A: Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *Br J Rheumatol.* 33(4): 348-50; 1994
243. Murphy KJ, Line BR, Malfetano J: Etidronate therapy decreases the sensitivity of bone scanning with methylene diphosphonate labelled with technetium 99m. *Can Assoc Radiol J.* 48(3): 199-202; 1997
244. Myers ER, Wilson SE: Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. *Spine.* 22(24 Suppl): 25S 31S; 1997
245. Nakanishi Y, Takayama K, Hara N: [Paraneoplastic syndrome] *Gan To Kagaku Ryo-ho.* 24 Suppl 3: 445-50; 1997
246. Narra VR, Sastry KS, Goddu SM, Howell RW, Strand SE, Rao DV: Relative biological effectiveness of 99mTc radiopharmaceuticals. *Med Phys.* 21(12): 1921-6; 1994
247. Nemoto R, Sato S, Nishijima Y, Miyakawa I, Koiso K, Harada M: Effects of a new bisphosphonate (AHBuBP) on osteolysis induced by human prostate cancer cells in nude mice. *J Urol.* 144(3): 770-4; 1990
248. Nightingale SL: From the Food and Drug Administration. *JAMA.* 274(20): 1578; 1995
249. Novikov AI, Ermolenko AE, Ermakova IP, Baeva LB, Levitskii ER: [Dynamic scintigraphy with sodium 1 hydroxy ethane 1,1 diphosphonate for the differential diagnosis of osteomalacia in patients in the terminal stage of chronic kidney failure] *Urol Nefrol Mosk.* (2): 11-5; 1990

250. Nussbaum SR, Warrell RP Jr, Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF, Stepanavage M, Sacco JF, Averbuch SD, Gertz BJ: Dose response study of alendronate sodium for the treatment of cancer associated hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 11(8): 1618-23; 1993
251. O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, Hamdy NA, Beneton MN, Harris S, Mian M, Kanis JA: Treatment of Paget's disease of bone with aminohydroxybutylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res.* 5(5): 483-91; 1990
252. O'Doherty DP, Gertz BJ, Tindale W, Sciberras DG, Survill TT, Kanis JA: Effects of five daily 1 h infusions of alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 7(1): 81-7; 1992
253. O'Doherty DP, McCloskey EV, Vasikaran S, Khan S, Kanis JA: The effects of intravenous alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 10(7): 1094-100; 1995
254. Ohne Autoenangabe: Warning about oesophagitis with Fosamax [news] *Lancet.* 347(9006): 959; 1996
255. Ohne Autorenangabe: [Fosamax newest scientific information. Prague, 14 November 1997] *Dtsch Med Wochenschr.* 124(5): 1-4; 1998
256. Ohne Autorenangabe: AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Fla Med Assoc.* 83(8): 552-66; 1996
257. Ohne Autorenangabe: Alendronate reaches U.S. market for osteoporosis, Paget's disease [news] *Am J Health Syst Pharm.* 52(22): 2513-4; 1995a
258. Ohne Autorenangabe: Bone densitometry. *Med Lett Drugs Ther.* Nov 22, 38(988): 103-4; 1996a
259. Ohne Autorenangabe: Contradictory hormone studies renew debate over breast cancer link [news] *Am J Health Syst Pharm.* 52(19): 2066, 2076; 1995b
260. Ohne Autorenangabe: Etidronate for postmenopausal osteoporosis. *Med Lett Drugs Ther.* 32 (833): 111-2; 1990
261. Ohne Autorenangabe: New drugs for osteoporosis. *Med Lett Drugs Ther.* Jan 5, 38(965): 1-3, 1996b
262. Ohne Autorenangabe: Osteoporosis. ACOG technical bulletin number 167 1992. *Int J Gynaecol Obstet.* 41(3): 291-7; 1993
263. Ohne Autorenangabe: Postmarketing surveillance indicates need for better education of patients taking alendronate [news] *Am J Health Syst Pharm.* 53(9): 986; 1996
264. Ohne Autorenangabe: Study in 25 patients shows gallium nitrate superior therapy for hypercalcemia in cancer patients [news] *Oncology Huntingt.* 4(10): 57-8; 1990
265. Olszynski WP: [Use of bisphosphates in treatment of primary and secondary osteoporosis] *Pol Tyg Lek.* 50(44-47): 56-8; 1995
266. Ohne Autorenangabe: [Alendronate (Fosamax 10 mg). The first amino biphosphate for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis] *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 56(10 Suppl): 1-4; 1996
267. Opas EE, Rutledge SJ, Golub E, Stern A, Zimolo Z, Rodan GA, Schmidt A: Alendronate inhibition of protein tyrosine phosphatase megl. *Biochem Pharmacol.* Sep 15, 54(6): 721-7; 1997
268. Orme SM, Simpson M, Stewart SP, Oldroyd B, Westmacott CF, Smith MA, Belchetz PE: Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis

- following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium supplementation. *Clin Endocrinol Oxf.* 41(2): 245-50; 1994
269. O'Sullivan TL, Akbari A, Cadnapaphornchai P: Acute renal failure associated with the administration of parenteral etidronate. *Ren Fail.* 16(6): 767-73; 1994
270. Ott SM, Woodson GC, Huffer WE, Miller PD, Watts NB: Bone histomorphometric changes after cyclic therapy with phosphate and etidronate disodium in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr, 78(4): 968-72; 1994
271. Oz BB, Boneh A: Myositis ossificans progressiva: a 10 year follow up on a patient treated with etidronate disodium. *Acta Paediatr.* 83(12): 1332-4; 1994
272. Pacifici R, Carano A, Santoro SA, Rifas L, Jeffrey JJ, Malone JD, McCracken R, Avioli LV: Bone matrix constituents stimulate interleukin 1 release from human blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 87(1): 221-8; 1991
273. Palange P, Carlone S, Serra P, Mannix ET, Manfredi F, Farber MO: Pharmacologic elevation of blood inorganic phosphate in hypoxemic patients with COPD. *Chest.* 100(1): 147-50; 1991
274. Pallot Prades B, Chappard D, Tavan P, Prallet B, Riffat G, Alexandre C: [Bone histomorphometric study in involuted fractured osteoporosis treated with 1 ethane 1 hydroxybiphosphonate (etidronate) during one year] *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 58(11): 771-6; 1991
275. Palmedo H, Bender H, Schomburg A, Grunwald F, Schoneich G, Zamorra P, Reichmann K, Dierke Dzierzon C, Mallmann P, Biersack HJ: [Pain therapy with rhenium 186 HEDP in multiple bone metastases] *Nuklearmedizin.* 35(2): 63-7; 1996
276. Papapoulos S: [Diphosphonates in the treatment of osteoporosis] *Ther Umsch.* 48(2): 100-6; 1991
277. Papapoulos SE, Lockfeer JH: [Bisphosphonates in osteoporosis, a reevaluation (see comments)] *Ned Tijdschr Geneesk.* Nov 30, 140(48): 2394-8; 1996
278. Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, Pioli G, Barbagallo M, Costi D, Biondi M, Girasole G, Arlunno B, Palummeri E: Intermittent treatment with intravenous 4 amino 1 hydroxybutylidene 1,1 bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner.* 15(3): 237-47; 1991
279. Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, Vescovi PP: [Treatment experience with chronic spinal pain in involuntional osteoporosis] *Ann Ital Med Int.* 7(3 Suppl): 137S 153S; 1992
280. Patel KR, Niazi TB, Griffiths AP, Hardy GJ, MacLaren CA, Reid IN: Massive osteolytic bone metastases from a primary aortic sarcoma: a case report. *Hum Pathol.* 28(11): 1306-10; 1997
281. Patel R, Blake GM, Herd RJ, Fogelman I: The effect of weight change on DXA scans in a 2 year trial of etidronate therapy. *Calcif Tissue Int.* 61(5): 393-9; 1997
282. Patel S: Current and potential future drug treatments for osteoporosis [see comments]: Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18(2): 75-85; 1996
283. Patel S, Pearson D, Bhalla A, Maslanka W, White DA, Hosking DJ: Changes in bone mineral density in patients with Paget's disease treated with risedronate. *Ann Rheum Dis.* 56(7): 405-9; 1997
284. Patel U, Gallacher SJ, Boyle IT, McKillop JH: Serial bone scans in Paget's disease: development of new lesions, natural variation in lesion intensity and nature of changes seen after treatment. *Nucl Med Commun.* 11(11): 747-60; 1990

285. Paterson AH, Kanis JA, Powles TJ, McCloskey E, Hanson J, Ashley S: Role of bisphosphonates in prevention and treatment of bone metastases from breast cancer. *Can J Oncol.* 5 Suppl 1: 54-7; 1995
286. Pazzaglia UE, Beluffi G, Ravelli A, Zatti G, Martini A: Chronic intoxication by ethane 1 hydroxy 1,1 diphosphonate (EHDP) in a child with myositis ossificans progressiva. *Pediatr Radiol.*, 23(6): 459-62; 1993
287. Pearson EG, Nance PW, Leslie WD, Ludwig S: Cyclical etidronate: its effect on bone density in patients with acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 78(3): 269-72; 1997
288. Pedrazzoni M, Alfano FS, Gatti C, Fantuzzi M, Girasole G, Campanini C, Basini G, Passeri M: Acute effects of bisphosphonates on new and traditional markers of bone resorption. *Calcif Tissue Int.* 57(1): 25-9; 1995
289. Pedrazzoni M, Alfano FS, Girasole G, Giuliani N, Fantuzzi M, Gatti C, Campanini C, Passeri M: Clinical observations with a new specific assay for bone alkaline phosphatase: a cross sectional study in osteoporotic and pagetic subjects and a longitudinal evaluation of the response to ovariectomy, estrogens, and bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 59(5): 334-8; 1996
290. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J: Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL 1 beta, IL 6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res.* 12(6): 916-22; 1995
291. Peretianu D, Grigorie D, Popescu F, Zaharescu J: Bone scintigraphy in acromegaly. Preliminary report on 10 cases. *Endocrinologie.* 28(3-4): 199-205; 1990
292. Peretz A, Body JJ, Dumon JC, Rozenberg S, Hotimski A, Praet JP, Moris M, Ham H, Bergmann P: Cyclical pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 25(1): 69-75; 1996
293. Perkash A, Sullivan G, Toth L, Bradleigh LH, Linder SH, Perkash I: Persistent hypercoagulation associated with heterotopic ossification in patients with spinal cord injury long after injury has occurred. *Paraplegia.* 31(10): 653-9; 1993
294. Pertuiset E: [Treatment of common osteoporosis] *Soins.* Nov(554): 15-22; 1991
295. Pizzani E, Valenzuela G: Esophagitis associated with alendronate sodium. *Va Med Q.* Summer, 124(3): 181-2; 1997
296. Plosker GL, Goa KL: Clodronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs.* 47(6): 945-82; 1994
297. Plotast H, Grzegorzewska AE, Junik R, Sowinski J, Gembicki M: A comparison of bone scans in uremic patients treated with intermittent peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int.* 16 Suppl 1: S312-6; 1996,
298. Pluskiewicz W, Drozdowska B: [Alendronate a new drug for treatment of osteoporosis] *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* , 62(1): 73-7; 1997
299. Podolska M, Bialecka W, Kwiatkowska Puchniarz B, Tuszynska E: Analysis of selected diphosphonic acid derivatives used in treatment of osteoporosis. Part I. Complexometric determination of diphosphonic acid derivatives. *Acta Pol Pharm.* 54(4): 267-72; 1997
300. Pouilles JM, Tremollieres F, Roux C, Sebert JL, Alexandre C, Goldberg D, Treves R, Khalifa P, Duntze P, Horlait S, Delmas P, Kuntz D: Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporos Int.*, 7(3): 213-8; 1997

301. Quirijnen JM, Han SH, Zonnenberg BA, de Klerk JM, van het Schip AD, van Dijk A, ten Kroode HF, Blijham GH, van Rijk PP: Efficacy of rhenium 186 etidronate in prostate cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med.* 37(9): 1511-5; 1996
302. Raisz LG: The osteoporosis revolution. *Ann Intern Med.* 126(6): 458-62; 1997
303. Rapado A, Lopez Gavilanes E, Palomino P, Yague M, de la Piedra C, Diaz Curiel M, Ortiz F: [Differences in the cellular response of the immune system in patients with Paget's disease of bone after elcatonin and etidronate administration] *Rev Clin Esp.* 194(11): 970-3; 1994
304. Ravn P, Overgaard K, Huang C, Ross PD, Green D, McClung M: Comparison of bone densitometry of the phalanges, distal forearm and axial skeleton in early postmenopausal women participating in the EPIC Study. *Osteoporos Int.* , 6(4): 308-13; 1996
305. Reasner CA, Stone MD, Hosking DJ, Ballah A, Mundy GR: Acute changes in calcium homeostasis during treatment of primary hyperparathyroidism with risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 77(4): 1067-71; 1993
306. Reginster JY: [Biphosphonates] *Rev Med Liege.* 51(1): 120-2; 1996
307. Reginster JY: [How I treat...senile osteoporosis] *Rev Med Liege.* 52(4): 267-9; 1997
308. Reginster JY: Treatment of bone in elderly subjects: calcium, vitamin D, fluor, bisphosphonates, calcitonin. *Horm Res.*, 43(1-3): 83-8; 1995
309. Reginster JY, Lecart MP: Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone.* 17(5 Suppl): 485S 488S; 1995
310. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, Murphy WA Jr, Yeap S, Dufresne S, Lombardi A, Musliner TA, Thompson DE, Yates AJ: Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo controlled trial [see comments] [published erratum appears in *Am J Med* 1997-102(3):322] *Am J Med.* 101(4): 341-8; 1996
311. Renier JC, Audran M: Polyostotic Paget's disease. A search for lesions of different durations and for new lesions. *Rev Rhum Engl Ed.* 64(4): 233-42; 1997
312. Reza Albarran AA: [Treatment of osteoporosis] *Gac Med Mex.* 133(5): 483-5; 1997
313. Riemens SC, Oostdijk A, van Doormaal JJ, Thijn CJ, Drent G, Piers DA, Groen EW, Meerman L, Slooff MJ, Haagsma EB: Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alphacalcidol. The Liver Transplant Group, Groningen. *Osteoporos Int.*, 6(3): 213-8; 1996
314. Ringe JD: [Bisphosphonate therapy in corticoid induced osteoporosis] *Dtsch Med Wochenschr.* 122(40): 1231; 1997
315. Rizzoli R, Buchs B, Bonjour JP: Effect of a single infusion of alendronate in malignant hypercalcaemia: dose dependency and comparison with clodronate. *Int J Cancer.*, 50(5): 706-12; 1992
316. Rodan GA, Balena R: Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Ann Med.* 25(4): 373-8; 1993
317. Roschger P, Fratzi P, Klaushofer K, Rodan G: Mineralization of cancellous bone after alendronate and sodium fluoride treatment: a quantitative backscattered electron imaging study on minipig ribs. *Bone.* 20(5): 393-7; 1997
318. Rosen C, Segal H, Hartz CE, Mroz F, Carlton E: Primary hyperparathyroidism in an elderly patient with multiple myeloma. *J Am Geriatr Soc.* 40(7): 703-5; 1992

319. Rosen CJ: A tale of two worlds in prescribing etidronate for osteoporosis. *Lancet*. 350(9088): 1340; 1997
320. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD: Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non black, osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 3(3): 120-6; 1993
321. Roux C: The methodology of clinical trials of oral tiludronate in Paget's disease of bone. *Bone*. 17(5 Suppl): 497S-499S; 1995
322. Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, Picot C, Titeux L, Reginster JY, Dougados M: Comparative prospective, double blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum*. 38(6): 851-8; 1995
323. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S, Di Munno O, Pouilles JM, Horlait S, Cortet B: Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *Ciblos Study Group. J Clin Endocrinol Metab*. 83(4): 1128-33; 1998
324. Roux C, Ravaut P, Cohen Solal M, de Vernejoul MC, Guillemant S, Cherruau B, Delmas P, Dougados M, Amor B: Biologic, histologic and densitometric effects of oral risedronate on bone in patients with multiple myeloma. *Bone*. 15(1): 41-9; 1994
325. Ruml LA, Dubois SK, Roberts ML, Pak CY: Prevention of hypercalciuria and stone forming propensity during prolonged bedrest by alendronate. *J Bone Miner Res*. 10(4): 655-62; 1995
326. Rutland MD: Tracer flows and 'difficult' organs. *Nucl Med Commun*. 16(1): 31-7; 1995
327. Ryan JM, Kelsey P, Ryan BM, Mueller PR: Alendronate induced esophagitis: case report of a recently recognized form of severe esophagitis with esophageal stricture radiographic features. *Radiology*. 206(2): 389-91; 1998
328. Ryan PJ, Fogelman I: Clinical experience with etidronate in osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 13(3): 455-8; 1994
329. Samaratunga RC, Thomas SR, Hinnefeld JD, Von Kuster LC, Hyams DM, Moulton JS, Sperling MI, Maxon HR 3rd: A Monte Carlo simulation model for radiation dose to metastatic skeletal tumor from rhenium 186(Sn) HEDP. *J Nucl Med*. 36(2): 336-50; 1995
330. Sandler ED, Parisi MT, Hattner RS: Duration of etidronate effect demonstrated by serial bone scintigraphy. *J Nucl Med*. 32(9): 1782-4; 1991
331. Sankaran SK: Osteoporosis prevention and treatment. Pharmacological management and treatment implications. *Drugs Aging*. 9(6): 472-7; 1996
332. Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F, Mohaghehpour N, Snelli G, Brianti V, Engleman EG: Inhibition of antigen presenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res*. 10(11): 1719-25; 1995
333. Sasaki A, Boyce BF, Story B, Wright KR, Chapman M, Boyce R, Mundy GR, Yoneda T: Bisphosphonate risedronate reduces metastatic human breast cancer burden in bone in nude mice. *Cancer Res*. 55(16): 3551-7; 1995
334. Sato K, Toraya S, Shiratori K, Kasagi Y, Mandai Y, Miyamoto T, Fukuda I, Kasono K, Demura H, Obara T: Appropriate intravenous doses of L thyroxine and magnesium in a thyroidectomized patient with thyroid and parathyroid carcinomas receiving total parenteral nutrition during acute necrotizing pancreatitis. *Intern Med*. 34(3): 176-82; 1995

335. Sauer R, Seegenschmiedt MH, Goldmann A, Beck H, Andreas P: [Prevention of peri-articular ossification following endoprosthetic hip replacement using postoperative irradiation] *Strahlenther Onkol.* 168(2): 89-99; 1992
336. Schoeneich G, Palmedo H, Dierke Dzierzon C, Muller SC, Biersack HJ: Rhenium 186 HEDP: palliative radionuclide therapy of painful bone metastases. Preliminary results. *Scand J Urol Nephrol.* 31(5): 445-8; 1997
337. Schuhmachers G, Worret WI: [Osteoma cutis. Pathogenesis and therapeutic possibilities] *Hautarzt.* 43(7): 422-5; 1992
338. Sebaldt RJ, Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividano A, Craig GL, Cranney A, Kaminska E, Gordon M, Steele M, Goldsmith C: Intermittent cyclic therapy with etidronate prevents corticosteroid induced bone loss: two years of follow up. *Scand J Rheumatol Suppl.*, 103: 91-3; 1996
339. Seeman E: Osteoporosis: trials and tribulations. *Am J Med.* Aug 18, 103(2A): 74S 87S, discussion 87S 89S; 1997
340. Selby P: Alendronate treatment for osteoporosis: a review of the clinical evidence. *Osteoporos Int.* , 6(6): 419-26; 1996
341. Selby PL: Alendronate a new bisphosphonate. *Osteoporos Int.* , 6 Suppl 2: 21-3; 1996
342. Shinkai I, Ohta Y: New drugs reports of new drugs recently approved by the FDA. Alendronate. *Bioorg Med Chem.* 1996 4(1): 3-4,
343. Silberstein EB, Schnur W: Cyclic oral phosphate and etidronate increase femoral and lumbar bone mineral density and reduce lumbar spine fracture rate over three years [published erratum appears in *J Nucl Med* 33(4):497] *J Nucl Med.* 33(1): 1-5; 1992
344. Silverman SL, Hurvitz EA, Nelson VS, Chiodo A: Rachitic syndrome after disodium etidronate therapy in an adolescent. *Arch Phys Med Rehabil.* 75(1): 118-20; 1994
345. Singer F, Siris E, Shane E, Dempster D, Lindsay R, Parisien M: Hereditary hyperphosphatasia: 20 year follow up and response to disodium etidronate. *J Bone Miner Res.* 9(5): 733-8; 1994
346. Singer FR, Minoofar PN: Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab.*, 6: 259-88; 1995
347. Singer FR, Ritch PS, Lad TE, Ringenberg QS, Schiller JH, Recker RR, Ryzen E: Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled, multicenter study. The Hypercalcemia Study Group [published erratum appears in *Arch Intern Med* 151(10):2008] [see comments] *Arch Intern Med.* 151(3): 471-6; 1991
348. Singh SP, Odze RD: Multinucleated epithelial giant cell changes in esophagitis: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol.* 22(1): 93-9; 1998
349. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, Lyles K, McIlwain H, Murphy WA Jr, Reda C, Rude R, Seton M, Tiegs R, Thompson D, Tucci JR, Yates AJ, Zimering M: Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 81(3): 961-7; 1996
350. Siris ES: Extensive personal experience: Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(2): 335-8; 1995
351. Sirtori P, Sosio C, Polo RM, Tenni R, Rubinacci A: A comparative study on biochemical markers of bone collagen breakdown in post menopausal women. *Pharmacol Res.* 36(3): 229-35; 1997

352. Sivera P, Cesano L, Guerrasio A, Camaschella C, Mazza U: Clinical and haematological improvement induced by etidronate in a patient with idiopathic myelofibrosis and osteosclerosis. *Br J Haematol.* 86(2): 397-8; 1994
353. Skingle SJ, Moore DJ, Crisp AJ: Cyclical etidronate increases lumbar spine bone density in patients on long term glucocorticosteroid therapy. *Int J Clin Pract.* 51(6): 364-7; 1997
354. Sorrentino D, Trevisi A, Bernardis V, DeBiase F, Labombarda A, Bartoli E: Esophageal ulceration due to alendronate. *Endoscopy.* 28(6): 529; 1996
355. Starck WJ, Epker BN: Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 10(1): 74-8; 1995
356. Stearns ME, Wang M: Effects of alendronate and taxol on PC 3 ML cell bone metastases in SCID mice. *Invasion Metastasis.* , 16(3): 116-31; 1996
357. Steiniche T, Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L: The effects of etidronate on trabecular bone remodeling in postmenopausal spinal osteoporosis: a randomized study comparing intermittent treatment and an ADFR regime. *Bone.* 12(3): 155-63; 1991
358. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH 3rd, Ensrud KE, Genant HK, Harris ST, McClung MR, Singer FR, Yood RA, Pryor Tillotson S, Wei L, Santora AC 2nd: Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med.* 103(4): 291-7; 1997
359. Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH: Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol.* 23(9): 1560-4; 1996
360. Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, Melsen F: Changes in bone histomorphometry after long term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 8(2): 199-208; 1993
361. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis [see comments] *N Engl J Med.* 3, 322(18): 1265-71; 1990
362. Struys A, Snelder AA, Mulder H: Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid induced osteoporosis [see comments] *Am J Med.* 99(3): 235-42; 1995
363. Stuart G, Wren C, Bain H: Idiopathic infantile arterial calcification in two siblings: failure of treatment with diphosphonate. *Br Heart J.* 64(2): 156-9; 1990
364. Subbarao JV: Pseudoarthrosis in heterotopic ossification in spinal cord injured patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 69(2): 88-90; 1990
365. Surrey ES, Fournet N, Voigt B, Judd HL: Effects of sodium etidronate in combination with low dose norethindrone in patients administered a long acting GnRH agonist: a preliminary report. *Obstet Gynecol.* 81(4): 581-6; 1993
366. Surrey ES, Voigt B, Fournet N, Judd HL: Prolonged gonadotropin releasing hormone agonist treatment of symptomatic endometriosis: the role of cyclic sodium etidronate and low dose norethindrone "add back" therapy. *Fertil Steril.* 63(4): 747-55; 1995
367. Thomas T, Lafage MH, Alexandre C: Atypical osteomalacia after 2 year etidronate intermittent cyclic administration in osteoporosis. *J Rheumatol.* 22(11): 2183-5; 1995

368. Thompson DD, Seedor JG, Quartuccio H, Solomon H, Fioravanti C, Davidson J, Klein H, Jackson R, Clair J, Frankenfield D, et al: The bisphosphonate, alendronate, prevents bone loss in ovariectomized baboons. *J Bone Miner Res.* 7(8): 951-60; 1992
369. Thomsen JS, Mosekilde L, Boyce RW, Mosekilde E: Stochastic simulation of vertebral trabecular bone remodeling. *Bone* 15(6): 655-66; 1994
370. Timar J, Diczhazi C, Bartha I, Pogany G, Paku S, Raso E, Tovari J, Ladanyi A, Lapis K, Kopper L, et al: Modulation of heparan sulphate/chondroitin sulphate ratio by glycosaminoglycan biosynthesis inhibitors affects liver metastatic potential of tumor cells. *Int J Cancer* 2(6): 755-61; 1995
371. Tohkin M, Kakudo S, Kasai H, Arita H: Comparative study of inhibitory effects by murine interferon gamma and a new bisphosphonate (alendronate) in hypercalcemic, nude mice bearing human tumor (LJC 1 JCK). *Cancer Immunol Immunother.* 39(3): 155-60; 1994
372. Tonholo Silva ER, Adachi EA, Tafner MS, Yoshinaga L: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994-52(1): 100-2,
373. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M: Cyclical etidronate therapy and postgastrectomy osteoporosis. *Br J Surg.* 81(8): 1168-9; 1994
374. Tsuchimoto M, Azuma Y, Higuchi O, Sugimoto I, Hirata N, Kiyoki M, Yamamoto I: Alendronate modulates osteogenesis of human osteoblastic cells in vitro. *Jpn J Pharmacol.* 66(1): 25-33; 1994
375. Tsuchimoto M, Azuma Y, Higuchi O, Sugimoto I, Hirata N, Kiyoki M, Yamamoto I: Alendronate modulates osteogenesis of human osteoblastic cells in vitro. *Jpn J Pharmacol.* 66(1): 25-33; 1994
376. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Pevery CA, Kher U, Santora AC 2nd: Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med.* 101(5): 488-501; 1996
377. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F: Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 57(1): 15-9; 1995
378. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequeker P, Van De Werf F, VanHaecke J: Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of bisphosphonates and vitamin D. *Transplantation.* 27, 61(10): 1495-9; 1996
379. Van der Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E, van der Wee Pals L, Lowik C, Papapoulos S: Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J Clin Invest.* 98(3): 698-705; 1996
380. Van Staa T, Abenhaim L, Cooper C: Upper gastrointestinal adverse events and cyclical etidronate. *Am J Med.* 103(6): 462-7; 1997
381. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C: Use of cyclical etidronate and prevention of non vertebral fractures. *Br J Rheumatol.* 37(1): 87-94; 1998
382. Varache N, Audran M, Clochon P, Lortholary A, Bouachour G, Alquier P, Basle MF: Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (AHPPrBP) treatment of severe immobilization hypercalcaemia in a young patient. *Clin Rheumatol.* 10(3): 328-32; 1991
383. Vasikaran SD, Khan S, McCloskey EV, Kanis JA: Sustained response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 17(6): 517-20; 1995

384. Vasikaran SD, O'Doherty DP, McCloskey EV, Gertz B, Kahn S, Kanis JA: The effect of alendronate on renal tubular reabsorption of phosphate. *Bone Miner.* 27(1): 51-6; 1994
385. Virotta G, Medolago G, Arrigoni S, Butti I, Bertocchi C: Rhenium 186 hydroxyethylidene diphosphonate for treatment of painful osseous metastases from mammary carcinoma. *Tumori.* 83(2): 563-5; 1997
386. Warrell RP Jr: Clinical trials of gallium nitrate in patients with cancer related hypercalcemia. *Semin Oncol.* 18(4 Suppl 5): 26-31; 1991
387. Warrell RP Jr, Bosco B, Weinerman S, Levine B, Lane J, Bockman RS: Gallium nitrate for advanced Paget disease of bone: effectiveness and dose response analysis. *Ann Intern Med.* 113(11): 847-51; 1990
388. Warrell RP Jr, Murphy WK, Schulman P, O'Dwyer PJ, Heller G: A randomized double blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer related hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 9(8): 1467-75; 1991
389. Watts NB: Bisphosphonate therapy for postmenopausal osteoporosis. *South Med J.* 85(8): 2S31-3; 1992
390. Watts NB: Osteoporosis: prevention, detection and treatment. *J Med Assoc Ga.* 86(3): 224-6; 1997
391. Watts NB: Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am.* 20(3): 717-34; 1994
392. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC 3d, Yanover MJ, et al: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis [see comments] *N Engl J Med.* 323(2): 73-9; 1990
393. Webb LX, Bosse MJ, o KA, Lange RH, Miller ME, Swiontkowski MF: Results in patients with craniocerebral trauma and an operatively managed acetabular fracture. *J Orthop Trauma.* 4(4): 376-82; 1990
394. Weihrauch TR: [Drug induced esophagitis: can stringent indications help prevent this disease picture?] *Z Gastroenterol.* 35(6): 525-7; 1997
395. Wilczek H, Stepan J: [Paget's disease of bone and treatment with pamidronate] *Vnitr Lek.* 39(7): 690-8; 1993
396. Wimalawansa SJ: Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four year randomized study. *Am J Med.* 99(1): 36-42; 1995
397. Wimalawansa SJ, Gunasekera RD: Pamidronate is effective for Paget's disease of bone refractory to conventional therapy [see comments] *Calcif Tissue Int.* 53(4): 237-41; 1993
398. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WC, van Leeuwen JP, Schalm SW, Pols HA: Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol.* 26(2): 325-30; 1997
399. Worth H, Stammen D, Keck E: Therapy of steroid induced bone loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate. *Am J Respir Crit Care Med.* 150(2): 394-7; 1994
400. Wuster C, Heilmann P: [Bisphosphonate therapy in osteoporosis. Inhibition of trabecular perforation by aminobisphosphonate] *Fortschr Med.,* 115(29): 37-42; 1997

401. Ylitalo R, Monkkonen J, Yla Herttuala S: Effects of liposome encapsulated bisphosphonates on acetylated LDL metabolism, lipid accumulation and viability of phagocytosing cells. *Life Sci.* 62(5): 413-22; 1998
402. Yutani Y, Ohashi H, Nishimura N, Yamano Y: Clinical effect of etidronate disodium (EHDP) on heterotopic ossification following total hip arthroplasty. *Osaka City Med J.* 41(2): 63-73; 1995
403. Zamberlan N, Castello R, Gatti D, Rossini M, Braga V, Fracassi E, Adami S: Intermittent Etidronate partially prevents bone loss in hirsute hyperandrogenic women treated with GnRH agonist. *Osteoporos Int.*, 7(2): 133-7; 1997
404. Zysset E, Ammann P, Jenzer A, Gertz BJ, Portmann L, Rizzoli R, Jaquet Muller F, Pryor Tillotson S, Bonjour JP, Burckhardt P: Comparison of a rapid (2 h) versus a slow (24 h) infusion of alendronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Bone Miner.* 18(3): 237-49; 1992

Cochrane Controlled Trials Register (nur Zitate, die in den Medline Recherchen nicht erfaßt wurden)

1. Rossini M; Gatti D; Zamberlan N; Braga V; Dorizzi R; Adami S: Long term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis.. *J Bone Miner Res* 9: 1833-7, 1994
2. Wimalawansa SJ: A four year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis.. *Am J Med* 104: 219-26, 1998
3. Tobias JH; Dalzell N; Pazianas M; Chambers TJ: Cyclical etidronate prevents spinal bone loss in early post menopausal women [letter]. *Br J Rheumatol* 36: 612-3, 1997
4. Skingle SJ; Crisp AJ: Increased bone density in patients on steroids with etidronate [letter]. *Lancet* 344: 543-4, 1994
5. Frediani B; Allegri A; Bisogno S; Marcolongo R: Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis Two years of continuous treatment. *Clin. Drug Invest.* 15: 235-244, 1998