IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Jahr: 2010 Nr. 73

Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose

Abschlussbericht

Auftrag D07-01
Version 1.0
Stand: 23.06.2010

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
10.05.2007

Interne Auftragsnummer:
D07-01

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0
Fax: 0221/35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang L dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

- Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Sozialmedizin
- Dr. med. Dagmar Lühmann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Sozialmedizin
- Susanne Schramm, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Sozialmedizin
- Dalila Boulkhemair, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Sozialmedizin

Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter, Alfred Krupp Krankenhaus Steele, Essen
- Prof. Dr. med. Ludger Pientka, M.P.H., Dipl.-Soz.-Wiss., Marienhospital Herne, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Kurzfassung

Fragestellung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des Patientennutzens einer Knochendichtemessung zur Prävention von osteoporosetypischen Frakturen bei Personen ohne vorbestehende Frakturen und der damit gegebenenfalls verbundenen Folgen. Dieses Ziel impliziert verschiedene Teilziele: Erstens kann die Nutzenbewertung anhand unterschiedlicher Arten von Evidenz vorgenommen werden (Prüfung der Anwendung der Knochendichtemessung als Intervention [Teilziel 1a] oder Prüfung der aus der Anwendung resultierenden Konsequenz [Teilziel 1b]). Zweitens können 2 prinzipiell unterschiedliche Anwendungssituationen unterschieden werden (Messung zur Feststellung einer Osteoporose oder Messung im Rahmen eines Therapiemonitorings [Teilziel 2]). Drittens sind neben der als Goldstandard angesehenen Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) (Messort Hüfte und / oder Lendenwirbelsäule) andere apparative Methoden oder klinische Scores zur Bestimmung einer erniedrigten Knochendichte als mögliche Alternativen zu bewerten (Teilziel 3). Und viertens sollen neben der primären Osteoporose der Frau, für die der Erkenntnisstand vergleichsweise hoch ist, auch die primäre Osteoporose des Mannes und sekundäre Osteoporoseformen betrachtet werden (Teilziel 4).

Explizit von der Bewertung ausgenommen war die Nutzenbewertung der Knochendichtemessung beim Vorliegen bzw. bei einer Anamnese von osteoporosetypischen Frakturen. Eine Knochendichtemessung bei diesen Patienten ist bereits im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung enthalten.

Methoden

Teilziel 1 (Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose)

Für Teilziel 1a wurden Studien an erwachsenen Personen beiderlei Geschlechts ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen herangezogen. Dabei sollte die Effektivität von Versorgungsstrategien mit Knochendichtemessung (Knochendichtemessung + anschließende befundabhängige Behandlung) mit der Effektivität von Versorgungsstrategien ohne Knochendichtemessung hinsichtlich der Inzidenz von klinisch manifesten Frakturen und ihrer krankheitswertigen Folgen verglichen werden. Hierfür wurden randomisierte klinische Studien (RCTs) herangezogen. Wären keine RCTs auffindbar gewesen, hätten gegebenenfalls eindeutig prospektiv geplante nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien (CCTs) mit adäquater Berücksichtigung des Problems einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) betrachtet werden sollen.

Für Teilziel 1b wurden Studien mit derselben Population wie für Teilziel 1a eingeschlossen. Bei den Personen sollte die Indikationsstellung zur Behandlung im Wesentlichen auf dem Nachweis einer verminderten Knochendichte beruhen – die Population musste u. a. über einen

erniedrigten Knochendichtemesswert definiert sein. Für den Nutzennachweis anhand der aus der Anwendung einer diagnostischen Messmethode resultierenden Konsequenz wurden Studien herangezogen, die einen Wirksamkeitsnachweis kausaler Therapieprinzipien (= auf die Beeinflussung der Knochendichte ausgerichteter Behandlungen) hinsichtlich der Inzidenz von klinisch manifesten Frakturen und ihrer krankheitswertigen Folgen erbringen. Hierfür wurden RCTs herangezogen, die als Vergleichsbehandlung Placebo bzw. eine Sham-Behandlung oder keine Behandlung einsetzen.

Für den Einschluss der (Interventions-)Studien war eine Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren Voraussetzung. Dieser Zeitraum wird von der Leitlinie der European Medicines Agency (EMEA) 2006 [1] zur Untersuchung medikamentöser Interventionen bei primärer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen als angebracht beschrieben, um Daten hinsichtlich Frakturen und Sicherheit zu erheben.

Teilziel 2 (Therapiemonitoring)

Für den Nutzennachweis eines Therapiemonitorings mittels Knochendichtemessung sollte wiederum die bereits beschriebene Population betrachtet werden. Es sollten Studien herangezogen werden, die folgende Strategien verglichen: eine Strategie, in der die Fortführung, die Anpassung oder das Absetzen einer knochenwirksamen Behandlung (vs. Placebo oder keine Behandlung bzw. Sham-Behandlung) von den Befunden des Knochendichtemonitorings abhängig gemacht wird und eine Strategie, in der kein Monitoring durchgeführt wurde oder in der die Befunde keinen Einfluss auf die Indikationsstellung zur Weiterbehandlung hatten. Es sollten sowohl RCTs als auch CCTs (Voraussetzung vgl. Teilziel 1a) sowie die unter Teilziel 1a und 1b bereits beschriebenen Zielgrößen betrachtet werden.

Auch hier galt die Voraussetzung einer mindestens 2 Jahre langen Studiendauer (vgl. Teilziel 1).

Teilziel 3 (Diagnostische Güte)

Hierzu wurden Studien an erwachsenen Personen mit klinischem Verdacht auf Osteoporose eingeschlossen. Der Frakturstatus zu Studienbeginn war nicht relevant. Der Goldstandard DXA galt als Referenz zur Feststellung einer Osteoporose. Gegen ihre diagnostischen Eigenschaften (Stellung der Diagnosen „Osteopenie“ oder „Osteoporose“) wurden die diagnostischen Eigenschaften der übrigen apparativen Verfahren (QCT, periphere DXA-Verfahren, DXL, DXR und Ultraschallverfahren) und klinischen Scoresysteme verglichen. Hätte in Teilziel 1 für ein anderes Verfahren als den Goldstandard ein Nutzen abgeleitet werden können, wäre auch dieses Verfahren als Referenzmethode eingesetzt worden.

Die Frage nach der diagnostischen Güte von alternativen apparativen Knochendichtemessverfahren und klinischen Scores im Vergleich zur DXA wurde anhand von Querschnitts-

studien beantwortet, in denen alle Probanden sowohl mit der zu bewertenden Methode als auch mit der Referenzmethode untersucht wurden (Phase-3-Studien nach [2]).

Teilziel 4 (Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen und ihren krankheitswertigen Folgen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose bzw. bei gemischtgeschlechtlichen Populationen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose)

Die Frage in Teilziel 4 nach dem Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen (vgl. hierzu Teilziele 1 und 2) wurde hinsichtlich der primären Osteoporose ausschließlich für Männer untersucht. Hinsichtlich der sekundären Osteoporose wurden sowohl Frauen als auch Männer betrachtet. Primär wurden Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien und nested case control studies (= eingebetteten Fall-Kontroll-Studien) herangezogen. Dabei musste die Messung der Knochendichte zu Studienbeginn mit dem Goldstandard DXA erfolgt sein. Falls in Teilziel 1 für eine weitere Messmethode gezeigt worden wäre, dass damit identifizierte Personen von einer Behandlung profitieren können, wären auch solche Studien eingeschlossen worden, die diese Messmethode als Referenz eingesetzt haben.

Eine Beobachtungsdauer von mindestens einem Jahr war Voraussetzung für den Einschluss von Studien. Die EMEA-Leitlinie (siehe oben) empfiehlt diesen Beobachtungszeitraum für Männer mit Osteoporose zur Untersuchung medikamentöser Interventionen, die zur Behandlung postmenopausaler Frauen bereits zugelassen sind.

Für alle zu untersuchenden Fragestellungen wurden Studien herangezogen, die kaukasische Populationen einschlossen.

Außerdem galt für alle Teilziele, dass radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen ausschließlich deskriptiv dargestellt wurden.

Linked Evidence

Lagen für ein zu prüfendes Verfahren (Indextest) keine Interventionsstudien vor, sollte im vorliegenden Bericht versucht werden, über die Verknüpfung von Ergebnissen aus Therapie- und Diagnosestudien mögliche Aussagen zum Nutzen für den Indextest abzuleiten (= „Linked Evidence“). Voraussetzungen dafür waren erstens, dass ergebnissichere Therapiestudien (Teilziel 1b) für mittels der Referenzmethode identifizierte Personen einen Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Zielgrößen zeigen (unter der Annahme, dass testnegative Personen keinen Nutzen haben und der Schaden einer Nichtbehandlung den potenziellen Nutzen der Knochendichtemessung für testpositive Personen nicht überwiegt). Und zweitens, dass diagnostische Querschnittsstudien zeigen, dass der Indextest weitgehend dieselben Personen wie der Referenztest identifiziert (Teilziel 3). Sind in diesem Fall die in den Querschnittsstudien als testpositiv identifizierten Personen mit der Population der Thera-

piestudien vergleichbar, kann davon ausgegangen werden, dass auch die über den Indextest identifizierten Personen höchstwahrscheinlich von einer Behandlung profitieren.

Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL. Aufgrund der umfassenden Fragestellung wurden darüber hinaus je nach Teilziel weitere Datenbanken durchsucht. Erfasst wurde der Zeitraum von 1990 bis Dezember 2009. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, Health Technology Assessment [HTA]-Berichte) durchsucht.

Ergebnisse

Teilziel 1 (Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose)

Für Teilziel 1a wurden 2 Studien identifiziert, die eine Versorgungsstrategie mit einem Verfahren zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos, einschließlich der sich daraus ergebenden Behandlungskonsequenzen, mit einer Strategie ohne Intervention vergleichend untersuchten. Eine dieser Studien untersuchte die Anwendung der zentralen DXA mit nachfolgender Empfehlung zur HRT bei positivem Befund und die andere Studie eine Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse mit nachfolgender Empfehlung zur Verschreibung eines Kalzium- und Vitamin-D-Supplements bei positivem Befund. Insgesamt wurden 7315 Frauen randomisiert, die zwischen 45 und 54 Jahre (das mittlere Alter zur Baseline wurde nicht angegeben) bzw. durchschnittlich ca. 77 Jahre alt waren. Beide Studien wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf.

- Zusammenfassend liegt aus diesen beiden Studien für Personen ohne vorbestehende osteoporosetypische Vorfrakturen weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen oder Schaden der Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor. Dies gilt für die Verhinderung von klinisch manifesten Frakturen, für die Verbesserung der Lebensqualität sowie einen vorzeitigen Abbruch einer solchen Versorgungsstrategie.

- Für frakturassoziierte Funktionseinschränkungen und Schmerzen, frakturassoziierte Mortalität sowie unerwünschte Ereignisse wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

Für Teilziel 1b wurden 15 Interventionsstudien identifiziert. Von den 14 identifizierten Studien zur Untersuchung der primären Osteoporose untersuchten 11 ein Arzneimittel vs. Placebo, 2 Studien ein Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo und eine Studie eine bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung. Eine weitere Studie untersuchte Mukoviszidosepatientinnen und -patienten mit sekundärer Osteoporose. In 13 der 15 Studien wurden zur Indikationsstellung zentrale DXA-Messungen durchgeführt, in jeweils einer

Studie die Dual-Photon Absorptiometry (DPA) bzw. die Single-Photon-Absorptiometry (SPA). Aus den 11 Studien zu den Arzneimitteln bei primärer Osteoporose wurden die aggregierten Daten von insgesamt 25 636 Frauen und Männer in die vorliegende Bewertung einbezogen. Die Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln untersuchten 914 Frauen, die zur bewegungsbezogenen Intervention 160 Frauen und die eine Studie zu einem Arzneimittel bei sekundärer Osteoporose 22 Männer und Frauen.

- Zusammenfassend liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung vor für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen, die eine mit einer zentralen DXA gemessene Knochendichte von $T < -2,5$ aufwiesen. Dies gilt hinsichtlich klinisch manifester Frakturen (ausgenommen Schädel-, Gesichts- und Wirbelkörperfrakturen), Hüftfrakturen und klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen. Mit Ausnahme der klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen zeigte sich zudem eine Wechselwirkung zwischen Knochendichte und Therapieeffekt.

- Für Handgelenkfrakturen liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung für Frauen mit erniedrigter Knochendichte und ohne Vorfrakturen vor.

- Zu frakturassoziierten Funktionseinschränkungen und Schmerzen kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung abgeleitet werden, da für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv keine aussagekräftigen Daten gefunden wurden.

- Zur frakturassoziierten Mortalität wurden in den Studien keine Daten für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv beschrieben.

- Zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung abgeleitet werden, da für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv keine aussagekräftigen Daten gefunden wurden.

- Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum Nachteil von SERMs (Raloxifen und Bazedoxifen) ein Hinweis darauf, dass thromboembolische Ereignisse, Beinkrämpfe und Hitzewallungen häufiger auftreten.

- Es liegt ein Hinweis darauf vor, dass die Einnahme von Strontium Ranelat häufiger zu Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzemen als Placebo führt. Es liegt auch ein Hinweis darauf vor, dass Frauen unter Strontium Ranelat häufiger die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen als unter Placebo.

Neben dem Goldstandard zeigte sich für kein anderes Verfahren, dass hierüber identifizierte Personen von einer auf die Knochendichte ausgerichteten Behandlung profitieren könnten.

Teilziel 2 (Therapiemonitoring)

Zur Untersuchung der Fragestellung in Teilziel 2 lagen keine Studien vor. Eine Aussage hinsichtlich des Einsatzes einer Knochendichtemessung zur Fortführung, Anpassung oder zum Absetzen einer knochenwirksamen Behandlung ist daher nicht möglich und der Nutzen und Schaden eines Therapiemonitorings bleiben unklar.

Teilziel 3 (Diagnostische Güte)

In Teilziel 1a oder Teilziel 1b wurde kein anderes Verfahren als die zentrale DXA identifiziert, für das ein Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Zielgrößen abgeleitet werden konnte. Aus diesem Grund wurden für Teilziel 3 ausschließlich Studien herangezogen, die die zentrale DXA als Referenzverfahren einsetzten.

Zur Untersuchung der Testgüte wurden insgesamt 85 Studien identifiziert. Diese Studien untersuchten im Vergleich zum Goldstandard (zentrale DXA) quantitative Ultraschallverfahren, Risikoscores und vereinzelte Verfahren, die im Folgenden unter „sonstige Verfahren“ gefasst wurden (siehe unten), als Indexverfahren. Die Studien wurden im vorliegenden Bericht nach den untersuchten (Index-)Verfahren gruppiert und entsprechend dieser Gruppierung beschrieben. Einige der Studien untersuchten mehr als einen Indextest, sodass im Folgenden Mehrfachnennungen von Studien vorkommen.

In 39 Studien wurden quantitative Ultraschallverfahren, in 36 Studien wurden 23 verschiedene Risikoscores und in 21 Studien „sonstige Verfahren“ untersucht. Unter „sonstige Verfahren“ wurden solche Verfahren subsumiert, für die maximal 5 Studien pro Indexverfahren identifiziert wurden. Hierzu gehören: periphere DXA-Verfahren, die radiografische Absorptiometrie (RA), die Single-Energy X-Ray Absorptiometry (SXA), die Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL), die Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR) sowie Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score (Ultraschall + Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation [SCORE], Ultraschall + BMI, RA des Kiefers + Osteoporosis Index of Risk [OSIRIS], RA + Alter). Die Studien waren für jede der Indexgruppen sehr heterogen. Diese Heterogenität lag zumeist an unterschiedlichen Studienpopulationen, unterschiedlich angelegten Selektionskriterien, der unterschiedlichen Ausführlichkeit der Beschreibung von Basisdaten – insbesondere von Knochendichteausgangswerten –, der Verwendung verschiedener Referenzkollektive zur Ableitung von T-Scores sowie am Einsatz unterschiedlicher Messorte bzw. -parameter und Trennwerte sowohl für den Index- als auch für den Referenztest. Für die meisten Studien wurde ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse abgeleitet. Keines der untersuchten Indexverfahren erfüllte die für den vorliegenden Bericht definierte Mindestanforderung an einen Indextest. Diese bezog sich auf die unteren Grenzen der einseitigen Konfidenzintervalle von Sensitivität und Spezifität, die jeweils einen Wert von mindestens 85 % erreichen mussten. Da die Mindestanforderung für keines der untersuchten Indexverfahren erfüllt wurde, kann nicht

davon ausgegangen werden, dass eines der untersuchten Indextestverfahren ausreichend gut in der Lage ist, dieselben Personen wie der Goldstandard DXA zu identifizieren.

Teilziel 4 (Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischer Frakturen und ihren krankheitswertigen Folgen)

Auch für Teilziel 4 wurden ausschließlich Studien herangezogen, die den Goldstandard DXA als Referenz einsetzten (vgl. oben Teilziel 3).

Insgesamt wurden 14 Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturen identifiziert. Acht dieser Studien untersuchten patientenrelevante Zielgrößen und 6 Studien ausschließlich radiologisch nachweisbare Wirbelkörperfrakturen. Vier der Studien zu patientenrelevanten Zielgrößen untersuchten Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose und 4 Studien bezogen sich auf gemischtgeschlechtliche Populationen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose.

Vier Studien, die Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose einschlossen, untersuchten den Zusammenhang zwischen Knochendichte und klinisch manifesten Frakturen sowie Mortalität. In keiner der Studien erfolgte eine Beschreibung der Verblindung der Männer gegenüber ihrem Testergebnis. Die 4 Studien untersuchten zwischen 257 und 5995 selbstständig lebende Männer (mittleres Alter zwischen ca. 68 und 79 Jahren). Zwei weitere Studien dokumentierten ausschließlich Daten zum Risiko von radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen. Zusammenfassend zeigten sich für ältere Männer folgende Ergebnisse für die patienterelevanten Zielgrößen:

- Es liegt ein Beleg für einen statistischen Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und einem erhöhten Hüftfrakturrisiko vor, wenn die Knochendichte per Goldstandard DXA am Schenkelhals erhoben wurde. Ein Hinweis auf einen solchen Zusammenhang liegt vor, wenn die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule oder Gesamthüfte erhoben wurde.

- Es liegt ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und einem erhöhten Risiko für klinisch manifeste Frakturen vor, wenn die Knochendichte per DXA an einem der zentralen Messorte gemessen wurde.

Vier Studien schlossen Frauen und Männer nach Lungen- bzw. Herztransplantation sowie Hämodialysepatientinnen und -patienten ein und untersuchten patientenrelevante Zielgrößen. Die Fallzahlen waren recht klein und lagen zwischen 14 und 106 Frauen und Männern. Alle Studien wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf. Vier weitere Studien untersuchten lediglich den Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen.

Für Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose liegt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und einem erhöhten Risiko für klinisch manifeste Frakturen bzw. Gesamtmortalität vor.

Weder für Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose noch für Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose fanden sich in den eingeschlossenen Studien Daten für die Endpunkte frakturassoziierte Funktionseinschränkungen, frakturassoziierte Schmerzen, frakturassoziierte Mortalität sowie Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen.

Linked Evidence

Aus den Therapiestudien konnte für Personen ohne Vorfrakturen zwar ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine auf die Knochendichte ausgerichtete medikamentöse Behandlung abgeleitet werden, allerdings zeigte sich für keinen Indextest, dass er ausreichend gut ist, um dieselben Patienten wie der Goldstandard DXA zu identifizieren. Eine Verknüpfung der Ergebnisse aus Therapie- und diagnostischen Querschnittsstudien und eine Ableitung einer Aussage für eines der zu untersuchenden (Index-)Verfahren war daher nicht möglich.

Fazit

Die Kernfrage des vorliegenden Berichts war, ob Frauen oder Männer mit primärer oder sekundärer Osteoporose, aber ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen von einer Versorgungsstrategie mit Diagnostik einer erniedrigten Knochendichte bzw. eines erhöhten Frakturrisikos und Behandlung im Vergleich zu einer Versorgungsstrategie ohne Knochendichtemessung bzw. Erhebung des Frakturrisikos profitieren. Mangels ergebnissicherer Studien kann keine direkte Aussage zum Nutzen oder zum Schaden einer Versorgungsstrategie mit Knochendichtemessung abgeleitet werden.

Es liegt jedoch ein Hinweis auf einen Nutzen der Knochendichtemessung für postmenopausale Frauen ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen vor, bei denen die Knochendichte mittels zentraler DXA-Messung bestimmt wird. Dieser Hinweis leitet sich aus dem Nachweis einer Wechselwirkung zwischen Knochendichte und Therapieeffekten ab. Dieser Nachweis beruht maßgeblich auf den Ergebnissen einer Studie.

Für einzelne Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Osteoporose ohne Frakturmanifestation bestehen Hinweise auf einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen beruhen jedoch auf Auswertungen, in die auch Frauen mit Vorfrakturen eingeschlossen wurden.

Der Nutzen sowie der Schaden eines Therapiemonitorings mithilfe einer Knochendichtemessung bleiben mangels Studien unklar und sind somit nicht belegt.

Es fand sich keine gleichwertige Alternative zur Erhebung der Knochendichte bzw. des Frakturrisikos, die als Ersatz zur zentralen DXA-Messung eingesetzt werden kann.

Für ältere Männer mit Verdacht auf eine primäre Osteoporose existiert ein Beleg für einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko. Für Risikogruppen für sekundäre Osteoporoseformen liegt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen solchen Zusammenhang vor. Daraus kann nicht geschlossen werden, dass solch ein Zusammehang nicht besteht.

Schlagwörter: Osteoporose, Osteodensitometrie, DXA, QCT, QUS, Frakturen, systematische Übersicht, Nutzenbewertung

Inhaltsverzeichnis

Seite

Kurzfassung iii

Tabellenverzeichnis xviii

Abbildungsverzeichnis xxiv

Abkürzungsverzeichnis xxx

1 Hintergrund 1

2 Ziele der Untersuchung 16

3 Projektablauf 18

3.1 Verlauf des Projekts 18

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht 18

4 Methoden 23

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung 23

4.1.1 Population 23

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung 26

4.1.3 Zielgrößen 27

4.1.4 Studientypen 29

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika 30

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien 30

4.2 Informationsbeschaffung 34

4.2.1 Literaturrecherche 34

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 36

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien 36

4.2.4 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht 37

4.3 Informationsbewertung 37

4.3.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) 39

4.3.2 Nicht randomisierte kontrollierte Studien 42

4.3.3 Kohortenstudien 42

4.3.4 Diagnostische Querschnittsstudien 45

4.4 Informationssynthese und -analyse 52

4.4.1 Charakterisierung der Studien ... 52
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 53
4.4.3 Meta-Analyse ... 55
4.4.4 Sensitivitätsanalyse ... 56
4.4.5 Subgruppenanalyse ... 57
4.4.6 Generierung von zusammenfassenden Aussagen bzw. Schlussfolgerungen ... 57
4.4.6.1 Teilziel 1 und 2: Nutzen / Schaden ... 57
4.4.6.2 Teilziel 3: Diagnostische Güte ... 57
4.4.6.3 Teilziel 4: Statistischer Zusammenhang ... 58
4.4.7 Linked Evidence ... 58
4.4.7.1 Generelles Konzept ... 58
4.4.7.2 Linked Evidence: Osteodensitometrie ... 61
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan ... 61
4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts ... 61
4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts ... 63
5 Ergebnisse ... 64
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 64
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche ... 64
5.1.2 Anfrage an Autoren ... 71
5.1.3 Informationen aus der Anhörung ... 72
5.1.4 Informationen aus dem externen Review ... 72
5.2 Teilziel 1: Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose ... 73
5.2.1 Teilziel 1a: Resultierender Studienpool zur Knochendichemessung als Intervention ... 73
5.2.2 Charakteristika der bewerteten Studien zu Versorgungsstrategien mit Knochendichtemessung ... 73
5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 73
5.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials ... 83
5.2.3 Ergebnisse zur Knochendichtemessung als Intervention ... 87
5.2.3.1 Klinisch manifeste Frakturen ... 87
5.2.3.2 Frakturen im Bereich der Hüfte ... 91
5.2.3.3 Radiusfrakturen ... 93
5.2.3.4 Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen ... 95
5.2.3.5 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen und Schmerzen ... 97
5.2.3.6 Frakturassoziierte Mortalität ... 97

5.2.3.7 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen ... 97
5.2.3.8 Unerwünschte Ereignisse und Gründe für den Studienabbruch ... 100
5.2.3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Teilziel 1a ... 103
5.2.4 Teilziel 1b: Resultierender Studienpool der Therapiestudien ... 106
5.2.5 Charakteristika der bewerteten Therapiestudien ... 109
5.2.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 109
5.2.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials ... 149
5.2.6 Ergebnisse zu den Therapiezielen ... 161
5.2.6.1 Klinisch manifeste Frakturen ... 161
5.2.6.2 Radiusfrakturen ... 176
5.2.6.3 Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen ... 181
5.2.6.4 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen und Schmerzen ... 186
5.2.6.5 Frakturassoziierte Mortalität ... 186
5.2.6.6 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen ... 187
5.2.6.7 Unerwünschte Ereignisse und Gründe für den Studienabbruch ... 187
5.2.6.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Teilziel 1b ... 224
5.3 Teilziel 2: Therapiemonitoring ... 232
5.3.1 Resultierender Studienpool zum Therapiemonitoring ... 232
5.4 Teilziel 3: Diagnostische Güte ... 233
5.4.1 Resultierender Studienpool zu quantitativen Ultraschallverfahren ... 233
5.4.2 Charakteristika der bewerteten Studien zu quantitativen Ultraschallmessungen ... 237
5.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 237
5.4.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials ... 264
5.4.3 Ergebnisse zur Testgüte von quantitativen Ultraschallmessungen ... 271
5.4.3.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose ... 271
5.4.3.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose ... 272
5.4.3.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose ... 279
5.4.3.4 Zusammenfassung der Studien zur Testgüte von quantitativen Ultraschallmessungen im Vergleich zur zentralen DXA ... 286
5.4.4 Resultierender Studienpool zu Risikoscores ... 288
5.4.5 Charakteristika der bewerteten Studien zu Risikoscores ... 290
5.4.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 290
5.4.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials ... 321

5.4.6 Ergebnisse zur Testgüte von Risikoscores ... 328
5.4.6.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose ... 328
5.4.6.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose ... 329
5.4.6.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose ... 348
5.4.6.4 Zusammenfassung der Studien zur diagnostischen Güte von Risikoscores im Vergleich zur zentralen DXA ... 350
5.4.7 Resultierender Studienpool zur diagnostischen Güte von „sonstigen Verfahren“ ... 351
5.4.8 Charakteristika der bewerteten Studien zu „sonstigen Verfahren“ ... 354
5.4.8.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 354
5.4.8.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials ... 384
5.4.9 Ergebnisse zur Testgüte von „sonstigen Verfahren“ ... 392
5.4.9.1 Periphere DXA ... 392
5.4.9.2 Radiografische Absorptiometrie (RA) ... 396
5.4.9.3 Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens ... 398
5.4.9.4 Single-Energy X-Ray Absorptiometry (SXA) ... 402
5.4.9.5 Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL) ... 403
5.4.9.6 Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR) ... 406
5.4.9.7 Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score ... 407
5.4.9.8 Zusammenfassung der Studien zur diagnostischen Güte von „sonstigen Verfahren“ im Vergleich zur zentralen DXA ... 410
5.5 Teilziel 4: Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose und Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose ... 413
5.5.1 Resultierender Studienpool: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose ... 413
5.5.2 Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose ... 415
5.5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 415
5.5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials ... 430
5.5.3 Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen ... 433
5.5.3.1 Klinisch manifeste Frakturen ... 433
5.5.3.2 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen ... 445
5.5.3.3 Frakturassoziierte Schmerzen ... 445

5.5.3.4 Frakturassoziierte Mortalität ... 445
5.5.3.5 Gesamtmortalität ... 445
5.5.3.6 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen ... 448
5.5.3.7 Zusammenfassung der Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose ... 448
5.5.4 Resultierender Studienpool: Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose ... 450
5.5.5 Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose ... 451
5.5.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 451
5.5.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials ... 460
5.5.6 Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen ... 462
5.5.6.1 Klinisch manifeste Frakturen ... 462
5.5.6.2 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen ... 463
5.5.6.3 Frakturassoziierte Schmerzen ... 463
5.5.6.4 Frakturassoziierte Mortalität ... 463
5.5.6.5 Gesamtmortalität ... 463
5.5.6.6 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen ... 465
5.5.6.7 Zusammenfassung der Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose ... 465
5.6 Linked Evidence ... 467
5.7 Zusammenfassung ... 468
6 Diskussion ... 479
6.1 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht ... 509
6.1.1 Allgemeine Aspekte ... 509
6.1.2 Population ... 509
6.1.3 Suchstrategie und Studienselektion ... 513
6.1.4 Ergebnisse zu Teilziel 1b ... 515
6.1.5 Ergebnisse zu Teilziel 2 ... 517
6.1.6 Ergebnisse zu Teilziel 4 ... 517

6.1.7 Kommentare zum Fazit ... 518

7 Fazit ... 520

8 Liste der eingeschlossenen Studien ... 521

8.1 Teilziel 1 (Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose) ... 521

8.2 Teilziel 2 (Therapiemonitoring) ... 524

8.3 Teilziel 3 (Stellenwert alternativer Verfahren im Vergleich zur DXA) ... 524

8.4 Teilziel 4 (Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose und Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose) ... 536

9 Literaturverzeichnis ... 540

Anhang A – Herleitung der Annahme zu FIT II ... 574

Anhang B – Teilziel 3: Detaillierte Tabellen zu Studien zur diagnostischen Güte ... 576

Anhang C – Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 % ... 721

Anhang D – Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose ... 727

Anhang E – Ergänzende Darstellung: Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen ... 730

Anhang F – Suchstrategien ... 773

Anhang G – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen ... 821

Anhang H – Liste der gescreenten systematischen Übersichten ... 974

Anhang I – QUADAS: Qualitätsbeurteilung von Diagnosestudien ... 988

Anhang J – In den eingeschlossenen Studien untersuchte Risikoscores bzw. Kriterienkataloge ... 989

Anhang K – Autorenanfragen ... 996

Anhang L – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen ... 1000

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zum QUADAS und Modifikation für den vorliegenden Bericht 46

Tabelle 2: Ergänzte Fragen für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von diagnostischen Querschnittsstudien durch das IQWiG 49

Tabelle 3: Teilziel 1a: Studienpool zur Knochendichtemessung als Intervention 73

Tabelle 4: Teilziel 1a: Studiencharakteristika 77

Tabelle 5: Teilziel 1a: Ein- und Ausschlusskriterien 78

Tabelle 6: Teilziel 1a: Basisdaten zu Patientencharakteristika 79

Tabelle 7: Teilziel 1a: Beschreibung der Intervention 81

Tabelle 8: Teilziel 1a: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 84

Tabelle 9: Teilziel 1a: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ 85

Tabelle 10: Teilziel 1a: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „Lebensqualität“ 86

Tabelle 11: Teilziel 1a: „Klinisch manifeste Frakturen“ 89

Tabelle 12: Teilziel 1a: „Hüftfrakturen“ 92

Tabelle 13: Teilziel 1a: „Handgelenkfrakturen“ 94

Tabelle 14: Teilziel 1a: „Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur“ 96

Tabelle 15: Teilziel 1a: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 98

Tabelle 16: Teilziel 1a: „Gründe für Studienabbruch“ 101

Tabelle 17: Teilziel 1a: Zusammenfassung: Effekte einer Knochendichtemessung als Intervention mit endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial und Beleglage 104

Tabelle 18: Teilziel 1b: Studienpool der Therapiestudien 107

Tabelle 19: Teilziel 1b: Studiencharakteristika 119

Tabelle 20: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“ 123

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien 128

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika 136

Tabelle 23: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention 144

Tabelle 24: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 150

Tabelle 25: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ 153

Tabelle 26: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ 156

Tabelle 27: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „Combined Pain Mobility Score“ 159

Tabelle 28: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „Lebensqualität“ 160

Tabelle 29: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Frakturen“ 166

Tabelle 30: Teilziel 1b: „Hüftfrakturen“ 173

Tabelle 31: Teilziel 1b: „Handgelenkfrakturen“ 178

Tabelle 32: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur“ 183

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ 194

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“ 214

Tabelle 35: Teilziel 1b: Zusammenfassung: Therapieeffekte mit endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial und Beleglage (Diagnosesicherung mit zentraler DXA) 229

Tabelle 36: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studienpool 234

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika 244

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests 254

Tabelle 39: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials 266

Tabelle 40: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studienpool 288

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika 295

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests 307

Tabelle 43: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials . 323

Tabelle 44: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studienpool 352

Tabelle 45: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika 364

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests 371

Tabelle 47: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials 387

Tabelle 48: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studienpool 414

Tabelle 49: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studiencharakteristika 419

Tabelle 50: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika 421

Tabelle 51: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte) 426

Tabelle 52: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Probandenfluss 428

Tabelle 53: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials 431

Tabelle 54: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – statistisch signifikante Ergebnisse bei „klinisch manifesten Frakturen“ 435

Tabelle 55: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Angaben zu Frakturmessungen für die Erhebung des Frakturrisikos bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung 437

Tabelle 56: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten 438

Tabelle 57: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert 442

Tabelle 58: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Gesamtmortalitätsrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten 446

Tabelle 59: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Gesamtmortalitätsrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert 447

Tabelle 60: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Beleglage zum statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen 449

Tabelle 61: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studienpool 450

Tabelle 62: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika 453

Tabelle 63: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika 455

Tabelle 64: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte) 458

Tabelle 65: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Probandenfluss 459

Tabelle 66: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials 461

Tabelle 67: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Gesamtmortalitätsrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert 464

Tabelle 68: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Beleglage zum statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen 466

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika 576

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests 589

Tabelle 71: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen 598

Tabelle 72: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Bewertung der Übertragbarkeit 601

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte 603

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika 623

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests 638

Tabelle 76: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen 648

Tabelle 77: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Bewertung der Übertragbarkeit 651

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte 654

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika 683

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests 691

Tabelle 81: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen 699

Tabelle 82: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Bewertung der Übertragbarkeit 702

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte 704

Tabelle 84: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Vergleich der DXA-Knochendichteausgangswerte von Personen mit gegenüber Personen ohne klinisch manifeste Frakturen 727

Tabelle 85: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (röntgenologisch nachgewiesen) 731

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) 737

Tabelle 87: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studienpool (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)..... 747

Tabelle 88: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studiencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)..... 748

Tabelle 89: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) 749

Tabelle 90: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte) (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) 750

Tabelle 91: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung:Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Probandenfluss (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)..... 751

Tabelle 92: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung:Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) 753

Tabelle 93: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Angaben zu Frakturmessungen für die Erhebung des Frakturrisikos bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung..... 754

Tabelle 94: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten 755

Tabelle 95: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert 756

Tabelle 96: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studienpool (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)..... 757

Tabelle 97: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika(radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)..... 760

Tabelle 98: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) 762

Tabelle 99: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)(radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) 765

Tabelle 100: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Probandenfluss (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)..... 766

Tabelle 101: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) 768

Tabelle 102: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten 771

Tabelle 103: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert 772

Tabelle 104: Übersicht zu Autorenanfragen 996

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Direkte Evidenz versus „Linked Evidence“. Übersetzt nach: [114] 60

Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 1a und 1b, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung 67

Abbildung 3: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 2, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung 68

Abbildung 4: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 3, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung 69

Abbildung 5: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 4, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung 70

Abbildung 6: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, alle klinischen Frakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse stratifiziert nach Ausgangsknochendichte 170

Abbildung 7: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, klinisch manifeste Frakturen (36-54 Monate) 170

Abbildung 8: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, klinisch manifeste Frakturen (24-48 Monate) Frakturen im Bereich der Hüfte 170

Abbildung 9: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Hüftfrakturen (36-54 Monate) (RR) 175

Abbildung 10: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Hüftfrakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse nach Ausgangsknochendichte 175

Abbildung 11: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Handgelenkfrakturen (36-54 Monate) . 180

Abbildung 12: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Handgelenkfrakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse nach Ausgangsknochendichte 180

Abbildung 13: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Bauchschmerzen (30-54 Monate) 210

Abbildung 14: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, Schmerzen der unteren Extremität (24-36 Monate) 210

Abbildung 15: Teilziel 1b: Raloxifen vs. Placebo, thromboembolische Ereignisse Extremität (36-40 Monate) 210

Abbildung 16: Teilziel 1b: Raloxifen vs. Placebo, Beinkrämpfe (36 Monate) 211

Abbildung 17: Teilziel 1b: Raloxifen vs. Placebo, Hitzewallungen (36 Monate) 211

Abbildung 18: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (30-54 Monate) 224

Abbildung 19: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 271

Abbildung 20: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 1 273

Abbildung 21: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 2 274

Abbildung 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 3 275

Abbildung 23: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0) 276

Abbildung 24: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: BMD < 25. Perzentil) 277

Abbildung 25: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 279

Abbildung 26: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Zustand nach Organtransplantation) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0) 280

Abbildung 27: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Hämodialysetherapie) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 281

Abbildung 28: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Hämodialysetherapie) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0) 281

Abbildung 29: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (rheumatische Erkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 282

Abbildung 30: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche

Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 283

Abbildung 31: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,5) 283

Abbildung 32: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,5) 284

Abbildung 33: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: Z ≤ -1,0) 284

Abbildung 34: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Mukoviszidose) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 285

Abbildung 35: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (verschiedene Grunderkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 285

Abbildung 36: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 329

Abbildung 37: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 1 331

Abbildung 38: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 2 332

Abbildung 39: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 3 333

Abbildung 40: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,0), Teil 1 340

Abbildung 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,0), Teil 2 341

Abbildung 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0) 346

Abbildung 43: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 348

Abbildung 44: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0) 349

Abbildung 45: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: Z ≤ -1,0) 349

Abbildung 46: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 392

Abbildung 47: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 394

Abbildung 48: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0) 395

Abbildung 49: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Risikogruppen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,5) 396

Abbildung 50: Teilziel 3: Indextest: Radiografische Absorptiometrie – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 397

Abbildung 51: Teilziel 3: Indextest: Radiografische Absorptiometrie – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 397

Abbildung 52: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 399

Abbildung 53: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0) 400

Abbildung 54: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: OST 4) 401

Abbildung 55: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: OST 3 + 4) 401

Abbildung 56: Teilziel 3: Indextest: SXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 402

Abbildung 57: Teilziel 3: Indextest: DXL – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 403

Abbildung 58: Teilziel 3: Indextest: DXL – Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 405

Abbildung 59: Teilziel 3: Indextest: DXL – Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,0) 405

Abbildung 60: Teilziel 3: Indextest: DXR – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 406

Abbildung 61: Teilziel 3: Indextest: DXR – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0) 407

Abbildung 62: Teilziel 3: Indextest: Quantitativer Ultraschall + Risikoscore – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 408

Abbildung 63: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 409

Abbildung 64: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahme des Kieferknochens + Alter – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5) 409

Abbildung 65: FIT – Verteilung der Frauen mit nicht vertebralen Vorfrakturen auf die nach Knochendichte stratifizierten Subgruppen 574

Abbildung 66: FIT – Verteilung der Frauen mit nicht vertebralen Vorfrakturen auf die nach Knochendichte stratifizierten Subgruppen 575

Abbildung 67: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: SCORE 722

Abbildung 68: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OST 723

Abbildung 69: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: ORAI 723

Abbildung 70: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: MScore 724

Abbildung 71: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: $\text{Mscore}_{\text{Alter-Gewicht}}$ 724

Abbildung 72: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: MORES 724

Abbildung 73: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Gewichtskriterium 724

Abbildung 74: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OPERA 725

Abbildung 75: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OSIRIS 725

Abbildung 76: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: SOFSURF 725

Abbildung 77: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: CRF (PPL-BMD) 726

Abbildung 78: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Kriterien nach Lems & Dijkman, 1998 726

Abbildung 79: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: ORACLE 726

Abbildung 80: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (30-54 Monate) 746

Abbildung 81: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (36-48 Monate) 746

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABONE	Age, Body Size, No Estrogen
AD-SOS	Amplitude Dependent Speed of Sound
AMG	Arzneimittelgesetz
APOSS	Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study
AU	Arbitrary unit (arbiträre Einheit)
BMI	Body-Mass-Index
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation
CaMos	Canadian Multicentre Osteoporosis Study
CFMRF	Case finding strategy based on the presence of a major risk factor
CCT	Clinical Controlled Trial (nicht randomisierte kontrollierte [Interventions-]Studie)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPMS	Combined-Pain-Mobility-Score
CRF	Clinical Risk Factors (klinische Risikofaktoren)
DOES	Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study
DOEScore	Dubbo Osteoporosis Epidemiology Score
DCCV	Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung e. V.
DOPS	Danish Osteoporosis Prevention Study
DPA	Dual-Photon Absorptiometry
DPR	Dental Panoramic Radiograph
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DXL	Dual-X-Ray Laser Absorptiometry
DXR	Digital X-Ray Radiogrammetry
ECKO	Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia
EMEA	European Medicines Agency
EPIDOS	Epidémiologie de l'Ostéoporose
EPOS	European Prospective Osteoporosis Study

Abkürzung	Bedeutung
EstBMD	Estimated bone mineral density (geschätzte Knochendichte)
EVOS	European Vertebral Osteoporosis Study
FIRST	Fracture International Run-in for Strontium ranelate Trial
FIT	Fracture Intervention Trial
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Health (ABC)	Health, Aging, and Body Composition Study
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus
HR	Hazard Risk
HRT	Hormone replacement therapy (Hormonersatztherapie)
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IU	International unit (Internationale Einheiten)
KI	Konfidenzintervall
LWS	Lendenwirbelsäule
MCI	Mandibulärer kortikaler Index
MCW	Mandibular cortical width (mandibuläre kortikale Breite)
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial
MORES	Male Osteoporosis Risk Estimation Score
MrOS	Osteoporotic Fractures in Men Study
Mscore	Male Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation
NIH	National Institute of Health
NOF	National Osteoporosis Foundation
OAS	Odense Androgen Study
OPERA	Osteoporosis Prescreening Risk Assessment
OPRA	Osteoporosis Population-based Risk Assessment

Abkürzung	Bedeutung
OPUS	Osteoporosis and Ultrasound Study
OR	Odds Ratio
ORACLE	Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate
ORAI	Osteoporosis Risk Assessment Instrument
OSIRIS	Osteoporosis Index of Risk
OST	Osteoporosis Self-Assessment Tool
OSTPRE	Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study
pDXA	Periphere Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
PIOS	The Pyrmont Interdisciplinary Osteoporosis Study
PTH	Parathormon
PMI	Panoramic Mandibular Index
QCT	quantitative Computertomografie
QUADAS	Quality of Diagnostic Accuracy Studies
QUI	quantitative Ultrasound Index
QUS	quantitativer Ultraschall
RA	radiografische Absorptiometrie
RCT	Randomised controlled trial
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Relatives Risiko
SCORE	Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation
SD	Standardabweichung
SERM	Selektiver Östrogen Rezeptor Modulator
SI	Stiffness Index (Steifigkeitsindex)
SOF	Study of Osteoporotic Fractures
SOFSURF	Study of Osteoporosis Fractures Study Utilizing Risk Factors
SOS	Speed of Sound (Schallgeschwindigkeit)
SOTI	Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention Study
SPA	Single-Photon Absorptiometry
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SXA	Single-Energy X-Ray Absorptiometry

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomised Designs
TROPOS	Treatment of Peripheral Osteoporosis
VOS	Velocity of Sound (Schallgeschwindigkeit)
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die zum Auftreten von Frakturen disponiert. Nach einer Definition des National Institute of Health (NIH) aus dem Jahr 2000 ist eine niedrige Knochendichte das kennzeichnende Element. Dabei wird die Knochenfestigkeit durch 2 Eigenschaften determiniert: den Mineralsalzgehalt des Knochens („Knochendichte“) und die Knochenqualität. Es wird angenommen, dass die Knochenfestigkeit zu etwa 70 % durch die Knochendichte bestimmt wird [3]. „Osteodensitometrie“ oder „Knochendichtemessung“ als Oberbegriff bezeichnet Verfahren, mit denen sich der Mineralgehalt von Knochen in vivo abschätzen lässt.

Eine ältere, aber immer noch weitverbreitete Osteoporosedefinition der World Health Organization (WHO) orientiert sich ausschließlich an der Knochendichte [4]. Nach dieser Definition gelten Knochendichtemesswerte bis maximal 1 Standardabweichung (SD) unter dem Mittelwert vom Mittelwert junger, gesunder Personen als normal (T-Score ≥ -1 SD) [4]. Werte zwischen 1 und 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes junger, gesunder Personen werden als „niedrig“ (Osteopenie, T-Score < -1 SD bis > -2,5 SD) bezeichnet, Messwerte gleich oder unterhalb von 2,5 Standardabweichungen zeigen eine Osteoporose an (T-Score ≤ -2,5 SD) [4]. Von schwerer oder manifester Osteoporose wird gesprochen, wenn zusätzlich zu den niedrigen Knochendichtewerten eine oder mehrere Fragilitätsfrakturen (= Spontanfrakturen oder Frakturen nach niedrigenergetischen Traumata) aufgetreten sind [4]. Diese Definition gilt nur für Frauen und für über 50-jährige Männer, wenn die Knochendichtemessung mit der Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur durchgeführt wurde [5].

Die Knochendichte unterliegt im Laufe eines Lebens physiologischen Änderungen: Bis zum 15. Lebensjahr bei Mädchen und bis zum 20. Lebensjahr bei Jungen nimmt die Knochendichte zu und erreicht dann ein Plateau (Peak Bone Mass) [6]. Bei beiden Geschlechtern wird die Höhe des Spitzenwertes bestimmt von genetischen und verhaltensabhängigen Faktoren wie Körpergewicht, Kalziumgehalt der Ernährung, körperliche Aktivität und Rauchen [7]. Nach Erreichen des Plateaus erfolgt ein langsamer Rückgang der Knochendichte. Bei Frauen in den ersten 5 bis 10 Jahren nach der Menopause kann der Abbau zwischen 2 % und 4 % pro Jahr betragen [8], bei Männern in der zweiten Lebenshälfte beträgt der Abbau etwa 1 % pro Jahr [9]. Bezogen auf den Spitzenwert werden bei beiden Geschlechtern im Laufe des Lebens etwa 5 bis 15 % der Kortikalis und 15 bis 45 % des trabekulären Knochens abgebaut [10].

Nach einem physiologischen Modell können folgende Risikomarker als Prädiktoren einer niedrigen Knochendichte bzw. primären Osteoporose gelten: fortgeschrittenes Lebensalter, weibliches Geschlecht, Ethnizität (kaukasische Rasse), frühe Menopause (bei Frauen),

positive Familienanamnese, niedriges Körpergewicht, Rauchen, exzessiver Alkoholkonsum (uneinheitliche Evidenz), mangelnde körperliche Aktivität und kalzium- und Vitamin-D-arme Ernährung [11].

Weiterhin werden niedrige Knochendichtewerte bzw. sogenannte sekundäre Osteoporosen im Zusammenhang mit einer Reihe von chronischen Krankheiten und als unerwünschte Wirkung von Medikamenten beobachtet [12,13]. Zu den häufigsten Formen gehören sekundäre Osteoporosen bei: Langzeiteinnahme von Kortikosteroiden, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, chronischen Leber- und Nierenerkrankungen, rheumatoider Arthritis, Anorexia nervosa, Zöliakie, Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und männlichem Hypogonadismus [11].

Osteoporose und Frakturen

Krankheitswert erhält die Osteoporose dann, wenn Frakturen aufgetreten sind. Niedrige Knochendichtewerte allein verursachen keine klinischen Beschwerden [14,15]. Zu Knochenbrüchen kommt es, wenn zu hohe Kräfte auf den geschwächten Knochen einwirken. Dabei sind zur Auslösung osteoporoseassoziierter Frakturen keine großen Kräfte erforderlich ein Sturz aus Stehhöhe kann bei Betroffenen eine Hüftfraktur oder eine Radiusfraktur bewirken, das Heben eines schweren Gegenstandes einen Wirbelkörpereinbruch [3].

Als osteoporosetypisch gelten Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen, Radiusfrakturen und Humerusfrakturen, im Prinzip kann aber auch jede andere Fraktur durch eine Osteoporose (mit)bedingt sein [16]. Periphere Frakturen sind anhand ihres klinischen Erscheinungsbildes und ihrer typischen Symptomatik unschwer zu diagnostizieren und daher einfach erfassbar. Ihre Krankheitsfolgen werden in erster Linie durch Funktionsausfälle bestimmt [17]. Insbesondere hüftnahe Frakturen schränken bei einem großen Teil der Betroffenen die Fähigkeit zu einer eigenständigen Lebensführung erheblich ein [18], die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ebenfalls beeinträchtigt [19]. Patienten mit hüftnahen Frakturen, aber auch mit Humerusfrakturen weisen im ersten Jahr nach dem Ereignis eine gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöhte Mortalität auf [20].

Wirbelkörper(sinterungs)frakturen gehen dagegen nur zu 30 bis 40 % mit einer unmittelbaren klinischen Symptomatik einher, der überwiegende Teil verursacht keine bzw. unspezifische Beschwerden [21]. Sinterungsfrakturen können leichte bis erhebliche Verformungen der Wirbelsäule und des Oberkörpers bedingen. Sie machen sich klinisch durch eine abnehmende Körpergröße, Verringerung des Rippen-Becken-Abstandes, Einengung des Brustkorbs und Kyphosierung der Wirbelsäule bemerkbar. Die Folge sind chronische Rückenschmerzen und eine eingeschränkte Belastbarkeit im Alltag [5]. Sowohl bei inzidenten als auch bei prävalenten Wirbelkörperfrakturen wurden eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Einschränkungen in der Alltagsfähigkeit gefunden [22]. Auch für Patienten mit subklinischen, im Rahmen einer Studie nur radiologisch diagnostizierten

Wirbelkörperfrakturen wurden Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gefunden [19]. Nach klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen ist die Mortalität der Betroffenen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [20]. Bisher ist noch unklar, inwieweit Erkrankungen, die als Risikomarker für eine sekundäre Osteoporose gelten, für die beobachtete Erhöhung der Mortalität verantwortlich sind [17].

Frakturrisiko

Das Risiko, osteoporosetypische Frakturen zu erleiden, wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, deren Interaktionen noch nicht vollständig geklärt sind [15].

Eine große Gruppe von Risikofaktoren beeinflusst das Sturzrisiko (z. B. eingeschränkte Muskelkraft und Koordination, Gang- und Balancedefizite, Arthrose, Visusprobleme, Depressionen, kognitive Defizite, Sturzanamnese, Angst vor dem Fallen, vigilanzbeeinträchtigende Medikamente, Umgebungsfaktoren etc.) [23].

In der Leitlinie des Dachverbands Osteologie e. V. (DVO) findet sich eine ausführliche Literaturübersicht über Risikomarker für osteoporosetypische Frakturen. Hiernach haben den stärksten, von der Knochendichte unabhängigen Einfluss auf das Frakturrisiko das Lebensalter (etwa Verdopplung pro Dekade) und das Vorbestehen von klinisch diagnostizierten oder per Zufallsbefund diagnostizierten Wirbelkörperfrakturen (bis zu 20-fach erhöhtes Risiko, je nach Anzahl der vorbestehenden Frakturen). Ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Frakturrisiko wird bei Personen mit peripheren Frakturen nach Bagatelltraumata, Femurfrakturen der Eltern in der Anamnese, Immobilität, Nikotinkonsum und Untergewicht gefunden [5]. Bei gleichem Lebensalter und gleichem T-Score der Knochendichte ist das Frakturrisiko von Frauen doppelt so hoch als das von Männern [24].

Der Einfluss der Knochendichte auf das Frakturrisiko ist in einer Vielzahl von Studien untersucht. Angegeben werden zumeist Risikogradienten, d. h. altersadjustierte relative Frakturrisiken bezogen auf Differenzen in der Knochendichte von 1 SD [25]. Nach einer aktuellen Meta-Analyse von prospektiven Kohortenstudien wird der höchste Risikogradient, d. h. das höchste relative Risiko, für die Vorhersage von Hüftfrakturen (pro Erniedrigung der Knochendichte um 1 Standardabweichung im Mittel: relatives Risiko [RR] = 2,4) durch Knochendichtemessungen (mittels DXA) an der Hüfte gefunden. Der Risikogradient für Wirbelkörperfrakturen (RR = 1,9/SD) wurde sowohl aus DXA-Messungen an der Lendenwirbelsäule (LWS) als auch aus Messungen an der Hüfte ermittelt. Bezogen auf alle Frakturen waren die in DXA-Messungen an Hüfte, LWS, distalem Radius und Kalkaneus ermittelten Risikogradienten vergleichbar (RR = 1,6, 1,5, 1,4 und 1,5 respektive pro Standardabweichung) [26]. Eine nach Alter und Geschlecht differenzierende Meta-Analyse zeigte darüber hinaus, dass die Risikogradienten für Hüftfrakturen für beide Geschlechter vergleichbar waren. Für Hüftfrakturen nimmt die Vorhersagekraft der Knochendichte mit steigendem Alter ab, während dies für die Gesamtheit der Frakturen nicht der Fall war.

Weiterhin wurde gezeigt, dass der Risikogradient pro Standardabweichung unproportional verteilt war. Je niedriger die Knochendichte (z. B. 4 Standardabweichungen unter dem altersentsprechenden Mittel versus 1 Standardabweichung unter dem altersentsprechenden Mittel), desto höher war der Risikogradient pro Standardabweichung [27].

Die oben genannten sekundären Osteoporoseformen gelten ebenfalls als Risikomarker für osteoporosetypische Frakturen, wobei nicht immer klar ist, welcher Anteil eines beobachteten erhöhten Frakturrisikos auf die verminderte Knochendichte zurückzuführen ist. Als starke Risikomarker („major risk factors“, RR > 2) gelten zum Beispiel die Behandlung mit Kortikosteroiden, der Hypogonadismus des Mannes, die Anorexia nervosa, eine chronische Niereninsuffizienz und der Zustand nach Organtransplantation. Bei Hyperthyreose, rheumatoider Arthritis und primärem Hyperparathyreoidismus („minor risk factors“) liegen die relativen Risiken unter 2 [28,29].

Theoretisch müssten bei der Bestimmung des absoluten Frakturrisikos eines Individuums alle klinischen Risikomarker Berücksichtigung finden. Allerdings sind derzeit erst die Interaktionen von Geschlecht, Alter und Knochendichte so weit verstanden, dass sie quantitativ in Risikokalkulationen eingebracht werden können. Zusätzlich sollte nach heutigem Kenntnisstand nur maximal 1 weiterer klinischer Risikomarker quantitativ in entsprechenden Berechnungen berücksichtigt werden. Für die Integration weiterer unabhängiger Risikomarker zu einem Gesamtrisikoprofil, wie es z. B. im Bereich koronare Herzkrankheit seit Langem etabliert ist, sind bisher die Interaktionen der Frakturrisikomarker noch zu wenig verstanden [15].

Epidemiologie und Krankheitslast

Legt man die Definition der WHO zugrunde, so muss allein schon aufgrund des steigenden Lebensalters ein großer Teil der Bevölkerung als „osteoporotisch“ klassifiziert werden. So liegt, amerikanischen bevölkerungsbezogenen Untersuchungen zufolge, der T-Score (Messungen am Schenkelhals) von über 11 % der weißen Frauen über 50 Jahren unterhalb von -2,5, d. h. im Bereich der Osteoporose. Bei Männern betrug der Anteil 2 % [30]. Eine deutsche, bevölkerungsbezogene Untersuchung (DXA-Messungen an LWS und/oder Hüfte) fand bei Frauen einen altersassoziierten Anstieg der Prävalenz. Diese stieg von 7 % im Alter von 55 Jahren auf 19 % im Alter von 79 Jahren [31].

Da die Krankheitslast der Osteoporose von den Frakturen und ihren Folgen dominiert wird, ist für die Bestimmung der sozioökonomischen Konsequenzen der Osteoporose in erster Linie die Bestimmung der Frakturhäufigkeit von Bedeutung. Vor allem Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen zeigen mit zunehmendem Alter einen exponentiellen Häufigkeitsanstieg, wobei Experteneinschätzungen zufolge 80 bis 90 % dieser Frakturtypen bei Personen im Alter von über 65 Jahren auf eine Osteoporose zurückzuführen sind [17]. Die Erfassung von hüftgelenknahen Frakturen ist dabei vergleichsweise einfach. Anhand von Daten einer

Krankenhausentlassstatistik wurde für Deutschland im Jahr 2004 eine jährliche Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen von 140,9 pro 100 000 Einwohner angegeben, im Alter ³ 65 Jahre betrug die Rate 662,0 pro 100 000 Einwohner, im Alter unter 65 Jahren 21,7 pro 100 000 Einwohner. Frauen waren insgesamt signifikant ($p < 0,01$) häufiger betroffen als Männer [32]. Die Einschätzung der Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen wird dadurch erschwert, dass nur etwa ein Drittel dieser Ereignisse klinisch manifest wird und zu Arztkonsultationen führt. Bevölkerungsbezogene Untersuchungen (Europäische Vertebrale Osteoporose-Studie [EVOS], Europäische Prospektive Osteoporose-Studie [EPOS]) fanden in den deutschen Studienzentren eine Prävalenz von osteoporotischen Wirbelkörpereinbrüchen von 7,6 % bei Frauen und 4,9 % bei Männern (Altersgruppe: 50 bis 79 Jahre). Lediglich 25 % der Frakturen bei Frauen waren bereits bekannt, bei Männern keine. Im prospektiven Teil der Studie wurde eine jährliche Neuerkrankungsrate von 1 % bei Frauen und 0,5 % bei Männern nachgewiesen [33,34].

Nach den Auswertungen des Statistischen Bundesamtes beliefen sich im Jahr 2002 die gesamten direkten Kosten der Osteoporose (ICD M80-M82) für den Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung auf 1399 Millionen Euro und entsprachen damit 1,2 % der gesamten anfallenden Krankheitskosten [5].

Verfahren zur Messung der Knochendichte

Zur Diagnostik der Osteoporose und zur Abschätzung des Frakturrisikos werden derzeit 2 unterschiedliche Verfahrensklassen eingesetzt:

1.) Mit **röntgenbasierten absorptiometrischen Verfahren** wird der Mineralsalzgehalt des Knochens pro Flächen- oder Volumeneinheit aus der Abschwächung des durchtretenden Röntgenstrahls abgeschätzt [35]. Zu diesen Verfahren gehören die DXA, die quantitativen Computertomografieverfahren, die Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL), die Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR) [5] und die radiografische Absorptiometrie (RA) [36]. Mit radioaktiven Strahlenquellen arbeitende Verfahren wie die Single-Photon-Absorptiometry (SPA) und die Dual-Photon Absorptiometry (DPA) werden in aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen [5,24].

DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)

Im Rahmen einer DXA-Untersuchung wird die interessierende Knochenregion mit Röntgenstrahlung zweier unterschiedlicher Energiespektren durchstrahlt und die Absorption gemessen. Ein Konturfindungsprogramm erlaubt die Eingrenzung auf die interessierende Knochenregion, die Zweispektrenmethode minimiert störende Einflüsse von Weichteilgeweben, die den Einsatz der Einspektrenmethode (Single-Energy X-Ray Absorptiometry [SXA]) limitieren. Die Messergebnisse der DXA werden in g/cm^2 oder in relativen Größen als T-Scores (siehe oben) oder Z-Scores (Standardabweichungen vom

altersentsprechenden Mittel) bzw. in Perzentilen [37-39] angegeben. Übliche Messorte für die DXA sind die Lendenwirbelsäule (a. p. oder lateral) und die Hüftregion (proximaler Femur). Es können aber auch Messungen am Ganzkörper sowie periphere Messungen am Unterarm, an der Hand oder am Kalkaneus vorgenommen werden [40]. Bei Messungen an der LWS und am proximalen Femur tritt eine Strahlenbelastung von 1 bis 3 µSV auf, die Untersuchungszeit beträgt 5 bis 10 Minuten [5,41].

Für Messungen an der LWS und am proximalen Femur werden für die DXA ein Genauigkeitsfehler (Accuracy Error – Abweichung vom tatsächlichen Mineralsalzgehalt) von 3 bis 9 % und ein Präzisionsfehler (Variabilität bei wiederholten Messungen am stabilen Objekt) von 0,5 bis 3 % angegeben [41]. Der Präzisionsfehler bestimmt, welche Veränderungen über die Zeit bzw. welche Unterschiede in der Knochendichte zwischen Individuen oder Gruppen mit statistischer Sicherheit von zufälligen Unterschieden abgrenzbar sind: Das ist erst der Fall, wenn Unterschiede das 2,8-Fache des Präzisionsfehlers übersteigen [42]. Fehlerhafte Messergebnisse können durch falsche demografische Informationen, falsche Positionierungen und Analysefehler entstehen, die teilweise gerätespezifisch sind [37].

Die DXA an der LWS und / oder am proximalen Femur wird derzeit als das Verfahren der Wahl zur Bestimmung der Knochendichte empfohlen, sowohl als Grundlage für die Abschätzung des Gesamtfrakturrisikos und zur Stellung der Diagnose Osteoporose als auch zur Abschätzung der Effektivität von Therapien. Gründe hierfür sind ihre hohe Standardisierung, die Verfügbarkeit von umfangreichen Referenzdaten für unterschiedliche Personenkollektive, die bekannten Eigenschaften zur Frakturprädiktion und auch die Tatsache, dass in Interventionsstudien zur Behandlung der Osteoporose die DXA-Messung zur Indikationsstellung und auch zur Verlaufsbeurteilung herangezogen wurde [5,11,15,43].

QCT (quantitative Computertomografie)

Die Funktion der quantitativen Computertomografie beruht ebenfalls auf der Absorption von Röntgenstrahlung durch den mineralhaltigen Knochen. Im Gegensatz zur DXA lässt sich mithilfe der QCT eine differenzierte Bewertung von spongiösem Knochen und Kortikalis vornehmen. Hauptmessort für die zentrale QCT ist die Wirbelsäule, Messungen am Metakarpalknochen, am Radius, an der Tibia und am Kalkaneus sind aber auch möglich. Die Messergebnisse werden in g/cm^3 oder ebenfalls als relative Werte in Form von T-Scores und Z-Scores [44] angegeben.

Hauptprobleme bei den zentralen Ein-Spektren-QCT-Methoden sind der hohe Genauigkeitsfehler (5 bis 15 %), die vergleichsweise schlechte Präzision (2 bis 6 % Präzisionsfehler) und die hohe Strahlenbelastung (50µSv pro Untersuchung). Wird eine Zwei-Spektren-Methode eingesetzt, bessern sich Genauigkeit und Präzision, die Strahlenbelastung steigt allerdings auf das Doppelte [41,44]. Periphere QCT-Verfahren dagegen weisen geringere Genauigkeits- und Präzisionsfehler auf und haben eine niedrigere Strahlenbelastung

[45], allerdings ist ihre Vorhersagefähigkeit für Frakturen bisher nicht in prospektiven Studien untersucht [5].

DXL (Dual-X-Ray Laser Absorptiometry)

Bei der Dual-X-Ray Laser Absorptiometry wird eine periphere DXA-Messung mit einer Lasermessung der Fersendicke kombiniert. Auf diese Weise soll eine bessere Unterscheidung zwischen Knochengewebe, Bindegewebe und fetthaltigem Gewebe ermöglicht und damit eine genauere Bestimmung des Knochenmineralgehalts erzielt werden [46]. Der Einsatz dieses Verfahrens wird in den aktuellen internationalen Leitlinien bisher nicht empfohlen [5].

DXR (Digital X-Ray Radiogrammetry)

Die digitale Radiogrammetrie versteht sich als Nachfolgeverfahren der ersten Bewertungen der Knochenmineraldichte anhand von Röntgenbildern der Hand. Basis für die Knochendichtebestimmung mittels DXR ist eine automatisierte Auswertung von Röntgenbildern der Metakarpalknochen, deren kortikale Dicke, äußerer Durchmesser und Textur der Knochen in die Berechnung des Mineralgehalts in g/cm^2 eingehen [47]. In den aktuellen internationalen Leitlinien wird das Verfahren bisher nicht für den Einsatz empfohlen [5].

RA (radiografische Absorptiometrie)

Auch die radiografische Absorptiometrie nutzt zur Abschätzung des Mineralsalzgehalts von Knochen konventionelle Röntgentechnologie. Das zunächst als „Fotodensitometrie“ bezeichnete Verfahren erlaubt die Abschätzung des Knochenmineralgehalts über den Vergleich mit Referenzkörpern definierter Dichte (Aluminium- oder Hydroxyapatitkeile), die zusammen mit der interessierenden Skelettregion geröntgt werden. Aufgrund des Weichteilfehlers sind nur periphere Messorte (Fingerphalangen, Kalkaneus) für die Technik geeignet. Mit der Einführung der DXA galt das bereits in den 1930er-Jahren entwickelte Verfahren aufgrund seiner unterlegenen Richtigkeit und Präzision jedoch als obsolet. Erst in den 1990er-Jahren, durch die Einführung von automatisierten digitalisierenden Auswertungsverfahren, konnten die Messgenauigkeit und Zuverlässigkeit der jetzt als „radiografische Absorptiometrie“ bezeichneten Methode entscheidend verbessert werden, sodass das Verfahren wieder in Forschung und Patientenversorgung eingesetzt wird [36,48]. In den aktuellen internationalen Leitlinien wird die Nutzung der radiografischen Absorptiometrie allerdings nicht empfohlen [5].

2.) **Quantitative Ultraschallverfahren** messen die Geschwindigkeit (Speed of Sound [SOS]) bzw. Abschwächung (Broadband Ultrasound Attenuation [BUA]) von Ultraschallwellen, die durch einen Knochen geleitet werden. Wenn auch ein großer Teil der Geschwindigkeit von Ultraschall im Knochen durch dessen Dichte und Elastizität erklärt wird, sind die genauen Wechselwirkungen noch unklar [49]. Es werden auch

Kombinationsvariablen wie Stiffness Index (SI) oder quantitative Ultrasound Index (QUI) berichtet [5]. Zu den heute gebräuchlichen Verfahren gehören:

- Messung der transversalen Ultraschalltransduktion am trabekulären Knochen: Die Messung am Kalkaneus ist die am häufigsten eingesetzte Methode. SOS (m/s) und BUA (dB/MHz) werden nach Einleitung des Schalls durch den Sender über Wasser oder Gel am Empfänger gemessen. Fehlerquellen für die Messung sind niedrige Fußtemperatur und Ödeme [49]. In der Leitlinie des DVO werden 10 unterschiedliche Geräte genannt, mit denen diese Messungen durchgeführt werden davon ist eins bereits nicht mehr kommerziell erhältlich [5].

- Messung der transversalen Ultraschalltransduktion an der Kortikalis: Die Messung der amplitudenabhängigen Schallgeschwindigkeit findet an den Metaphysen von Fingerphalangen statt, Messgröße ist die amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit (Amplitude Dependend Speed of Sound [AD-SOS]). Für diese Art Messung ist ein Gerätetyp kommerziell erhältlich [49].

- Messung der axialen Ultraschalltransmission am axialen Knochen: Die Messung der axialen Schalltransmission kann am Radius, an den Phalangen oder an der Tibia vorgenommen werden, die Messorte müssen nicht von beiden Seiten zugänglich sein. Gemessen wird die Schallgeschwindigkeit (SOS), die vor allem von der kortikalen Dicke abhängt. Auch für diese Messmethode ist nur ein Gerätetyp kommerziell erhältlich [49].

Die Ergebnisse der 3 Messmethoden lassen sich nicht direkt vergleichen, da Parameter in unterschiedlichen Skelettregionen erhoben und unterschiedliche Knocheneigenschaften erfasst werden. Zur Diagnostik einer Osteoporose im Sinne der WHO-Definition haben sich die Ultraschallverfahren bisher nicht als geeignet erwiesen, da die verschiedenen QUS-Geräte unterschiedliche altersabhängige Verminderungen der Messwerte zeigen, bisher keine zentralen Messungen möglich sind und die Korrelationen mit DXA-Werten an Wirbelsäule und proximalem Femur zu ungenau sind [49]. Ihr derzeitiges Haupteinsatzfeld liegt nicht in der Messung des Knochenmineralgehalts, sondern in der Abschätzung des Risikos für osteoporosetypische Frakturen. Dieses hängt auch von anderen Knochenparametern ab als nur vom Knochenmineralgehalt. Für diese Indikation wurden, insbesondere durch die transversale Messung am Kalkaneus, in mehreren prospektiven Studien relative Risiken für die Frakturprädiktion von Wirbelsäule und Femurhals ermittelt, die in der Größenordnung den durch DXA bestimmten Frakturrisiken entsprachen [15,49,50].

Andere Verfahren zur Abschätzung des Osteoporoserisikos

Klinische Scoresysteme

Während Knochendichtemessungen per DXA, Ultraschall und QCT-Messung Verfahren darstellen, die die Knochenfestigkeit in vivo und nicht invasiv quantifizieren, sollen klinische

Scoresysteme und Kriterienkataloge (in der Regel) durch klinisch-physikalische Untersuchungen und anamnestische Angaben Risikofaktoren erfassen, die mit dem Auftreten einer niedrigen Knochendichte assoziiert sind. Im Falle von Scoresystemen wird aus den Einzelbefunden ein Gesamtscore berechnet, dessen Ergebnisse auf einer polytomen Skala abgebildet werden können. Die verschiedenen Scoresysteme und Kriterienkataloge unterscheiden sich in der Art und der Anzahl der erhobenen Risikoparameter und, im Falle von Scoresystemen, der Art der Berechnung des Gesamtscores. Die Ergebnisse werden herangezogen, um die Wahrscheinlichkeit einer niedrigen Knochendichte bei einer Einzelperson abzuschätzen. In diesem Sinne können sie als „diagnostischer Test“ zur Erkennung einer Osteoporose ausgewertet werden. Bei Individuen mit hoher Osteoporosewahrscheinlichkeit erfolgt die Diagnosesicherung und gegebenenfalls die Stellung einer Therapieindikation mit einem der gebräuchlichen Knochendichtemessverfahren, zumeist der DXA. Im Rahmen von „Case Finding-Strategien“ soll die Anwendung von klinischen Risikobeurteilungen die Anzahl der erforderlichen Knochendichtemessungen begrenzen [51]. Beschreibungen von klinischen Scoresystemen, die in Studien im Rahmen des vorliegenden Berichts betrachtet wurden, befinden sich in Anhang J.

Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens

Als weitere Methode zur Identifikation von Personen mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Osteoporose wird derzeit die gezielte Auswertung von Panoramaröntgenaufnahmen des Unterkiefers (Dental Panoramic Radiograph [DPR], Pantomografie) erprobt. Diese Röntgenaufnahmen werden routinemäßig im Rahmen von zahnärztlichen Behandlungen angefertigt. Vorarbeiten haben gezeigt, dass anhand eines dreistufigen Indexes, der das Vorliegen von Erosionen des kortikalen Knochens beschreibt, bzw. anhand der semiautomatisiert gemessenen Breite des kortikalen Knochens Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Osteoporose gezogen werden können. Derzeit kann aber noch keine Auswertungsmethode als etabliert gelten [52,53].

Präventive und therapeutische Verfahren

Gemeinsames Ziel aller präventiven und therapeutischen Interventionen gegen Osteoporose ist die Verhinderung von Frakturen und deren Konsequenzen. Die Leitlinie des DVO unterscheidet zwischen sogenannten Basismaßnahmen, die ohne spezifische Diagnostik zur Feststellung des individuellen absoluten Frakturrisikos umsetzbar sind, der Behandlung von Frakturen und Frakturfolgen sowie spezifischen medikamentösen Therapien zur Prävention von Frakturen bei Personen ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen [5]. Bei den Basismaßnahmen setzen alle Interventionen an den oben genannten (modifizierbaren) Risikofaktoren an, darunter eine große Gruppe von Interventionen zur Sturzprävention.

Zu den empfohlenen Maßnahmen, deren Wirksamkeit zumindest teilweise über eine Beeinflussung der Knochendichte vermittelt wird, gehören: bewegungsbezogene Interven-

tionen, Vorbeugung / Behandlung von Untergewicht, ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D, Nikotinkarenz, Mäßigung des Alkoholkonsums. Weiterhin wird auch die Anpassung von Medikamenten mit Wirksamkeit auf den Knochenstoffwechsel zu den Basismaßnahmen gezählt, in erster Linie von Glukokortikoiden, unfraktioniertem Heparin und Antiepileptika [5]. Die Evidenz zur Unterstützung der Empfehlungen stützt sich in der DVO-Leitlinie allerdings nur teilweise auf die Ergebnisse von Interventionsstudien.

Die spezifischen medikamentösen Therapien zur Prophylaxe von Frakturen haben als Wirkungsansatz alle die Beeinflussung der Knochenstabilität / -dichte. Es werden antiresorptive Medikamente (die den Knochenumbau hemmen) und anabole Medikamente (die den Knochenanbau fördern) unterschieden.

Antiresorptiv – Bisphosphonate

Zur Frakturprophylaxe bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sind in Deutschland die Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Etidronat zugelassen. Außerdem erhielt das antiresorptiv wirkende Bisphosphonat Zoledronsäure 2007 die europäische Zulassung zur Behandlung der Osteoporose von postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko [54]. Die erwünschte Wirkung der Bisphosphonate wird über eine Hemmung der Knochenresorption durch Osteoklasten erzielt. Die Medikamente binden an Knochenoberflächen, insbesondere in aktiven Umbauzonen. Resorbieren Osteoklasten den mit Bisphosphonat „imprägnierten“ Knochen, beeinträchtigen die Medikamente ihre Fähigkeit, einen Bürstensaum zur Adhäsion am Knochen auszubilden und Protonen für den eigentlichen Resorptionsvorgang zu produzieren. Abhängig von ihrer Molekülstruktur unterscheiden sich Bisphosphonate in ihrer Potenz. Alendronat, Ibandronat und Risedronat gehören zu den potenten Aminobisphosphonaten, Etidronat zu den weniger potenten einfachen Bisphosphonaten. Die zweite, allerdings unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten auf den Knochen ist die Hemmung der Knochenmineralisation und dadurch gegebenenfalls die Induktion einer Osteomalazie. Auch hier unterscheiden sich die Aminobisphosphonate von den einfachen Bisphosphonaten: Während die einfachen Bisphosphonate ihre resorptionshemmende und mineralisationshemmende Wirkung bei gleicher Konzentration entfalten, ist bei den Aminobisphosphonaten zur Erzeugung einer mineralisationshemmenden Wirkung eine 1000-fach höhere Dosis erforderlich. Allen Bisphosphonaten ist gemeinsam, dass sie nach oraler Gabe sehr schlecht resorbiert werden (ca. 5 % der applizierten Dosis). Daher müssen die Medikamente unbedingt auf leerem Magen eingenommen werden, mit reichlich Wasser und mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit. 80 % der aufgenommenen Menge Bisphosphonat wird über die Niere ausgeschieden, 20 % wird im Knochen eingelagert. An unerwünschten Wirkungen werden weiterhin genannt: gastrointestinale Beschwerden, grippeartige Symptome (bei i. v.-Applikation), und Hypokalzämien. Sporadisch wurde berichtet über okuläre Nebenwirkungen und Osteonekrosen des Kieferknochens [55].

Antiresorptiv – Kalzitonin

Kalzitonin ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, welches physiologischerweise in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird und an der Regulation der Kalziumhomöostase beteiligt ist. Steigt der Kalziumserumspiegel an, wird Kalzitonin freigesetzt und bewirkt über eine Hemmung der Osteoklastenaktivität eine Senkung des Kalziumserumspiegels [56]. Diese physiologische Hemmung der Osteoklastenaktivität und damit des Knochenumbaus wird therapeutisch zur Behandlung der Osteoporose ausgenutzt. Als Medikamente werden Kalzitonin vom Lachs und humanes Kalzitonin eingesetzt, wobei Ersteres eine 40-fach höhere Affinität zum Kalzitoninrezeptor besitzt, Letzteres keine antigenen Eigenschaften aufweist. Kalzitonin ist nicht oral applizierbar und muss daher subkutan oder intramuskulär injiziert oder per inhalationem zugeführt werden. Die Verabreichung als Nasenspray hat sich, wegen weniger unerwünschter Wirkungen, als Applikationsart durchgesetzt. An unerwünschten Wirkungen werden berichtet: Übelkeit, Erbrechen und Flush (bei parenteraler Applikation); bei Patienten mit Morbus Paget wurden unter Langzeittherapie Antikörperbildung und Resistenzentwicklungen beobachtet [57].

Antiresorptiv – Hormonersatztherapie

Östrogen verhindert die Knochenresorption, wobei noch nicht exakt geklärt ist, auf welchem Weg. Wahrscheinlich spielen eine Beeinträchtigung der Osteoklastenentwicklung und eine Beeinträchtigung der Osteoklastentätigkeit durch lokal freigesetzte Substanzen aus Knochen- und Knochenmarkzellen eine Rolle. Östrogenrezeptoren finden sich sowohl auf Knochenzellen als auch auf Knorpelzellen in den Wachstumsfugen. Günstige Wirkungen auf die Knochendichte wurden für alle östrogenhaltigen Hormonersatzpräparate beobachtet (Östrogen allein, Östrogen-Progesteron-Kombinationen, die verschiedenen Formulierungen, Applikationswege und -muster). Aufgrund der Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI)-Studie [58] wird eine Hormonersatztherapie nur noch in Ausnahmefällen zur Prävention und Behandlung einer Osteoporose empfohlen [5,59].

Antiresorptiv – Raloxifen, Bazedoxifen

Raloxifen und Bazedoxifen gehören zu den selektiven Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM). Diese entfalten an den Knochen, vermittelt über Östrogenrezeptoren, eine antiresorptive Wirkung, allerdings nicht so stark wie Östrogen oder Bisphosphonate. Für Raloxifen wurde weiterhin eine Schutzwirkung vor östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs beobachtet. Auf die weiblichen Genitalorgane hingegen wurden keine Wirkungen (im Sinne von Blutungen, Endometriumhyperplasie oder Tumoren) registriert [60,61]. Raloxifen und Bazedoxifen werden oral eingenommen. An unerwünschten Wirkungen für Raloxifen werden genannt: Vasodilatation (Hitzewallungen), grippe-ähnliche Symptome, Wadenkrämpfe, periphere Ödeme, Cholelithiasis, venöse thromboembolische Ereignisse einschl. tiefer Venenthrombose, Anstiege von Leberwerten, Thrombozytopenie, Hautausschlag, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, erhöhter

Blutdruck, Kopfschmerzen einschl. Migräne, leichte Brustbeschwerden wie Schmerzen, Vergrößerung und erhöhte Schmerzempfindlichkeit, arterielle thromboembolische Ereignisse [62]. Auch für Bazedoxifen werden Hitzewallungen, Muskelkrämpfe, periphere Ödeme, Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen genannt [61].

Antiresorptiv – Denosumab

Denosumab ist ein subkutan zu injizierender humaner monoklonaler Antikörper, der als natives Immunglobulin ausschließlich aus Aminosäuren und Kohlenhydraten aufgebaut ist. Aufgrund des Wirkmechanismus wird die Bildung, Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert bzw. die Knochenresorption vermindert. An unerwünschten Wirkungen werden genannt: Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Ischiassyndrom, Katarakte, Verstopfung, Hautausschlag und Gliederschmerzen [63].

Antiresorptiv und anabol - Strontium Ranelat

Strontium Ranelat besteht aus Strontium und Ranilinsäure, die im Magen dissoziieren. Das Strontium wird zu 25 % resorbiert und lagert sich im Knochengewebe ein. In Knochengewebskulturen werden aufbauende Effekte durch eine gesteigerte Bildung von Präosteoblasten und eine gesteigerte Kollagensynthese beobachtet. Ebenfalls in vitro wurde eine Hemmung der Knochenresorption durch verminderte Osteoklastendifferenzierung und Rückgang der Resorptionsaktivität beobachtet. In vivo werden sowohl lokale als auch systemische, über Parathormon vermittelte Effekte als Ursache für die Resorptionshemmung und gleichzeitige Stimulierung des Knochenaufbaus vermutet. Die im Vergleich zu Kalzium erhöhte Strahlenabsorptionsfähigkeit von Strontium Ranelat führt dazu, dass mit der DXA bei Patienten, die mit Strontium Ranelat behandelt wurden, höhere Knochendichtewerte gemessen werden, als durch Behandlungseffekte erklärbar wären. Strontium Ranelat wird, aufgelöst in Wasser, oral eingenommen. An unerwünschten Wirkungen werden genannt: Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Gedächtnisschwund, gastrointestinale Symptome, Überempfindlichkeitsreaktionen, Myalgien, venöse Thromboembolien [64,65].

Anabol – Teriparatid

Teriparatid ist ein rekombinantes Parathormon-(PTH)-Fragment (PTH-34) welches die biologischen Eigenschaften des natürlichen Polypeptids aufweist. Natürliches Parathormon ist an der Kalziumhomöostase beteiligt. Es reguliert die Kalziumrückresorption in der Niere, Kalziumresorption im Darm und die Kalziumfreisetzung aus den Knochen. Therapeutisch verabreichtes Parathormonfragment aktiviert den Knochenumbau, wobei die Stimulation des Knochenaufbaus mit vermehrter Rekrutierung von Osteoblasten und Ausdifferenzierung von Präosteoblasten über den Abbau überwiegt. Knochenaufbau wird sowohl in spongiösen als auch kortikalen Knochenabschnitten beobachtet. Teriparatid wird täglich subkutan injiziert, wobei die maximale Therapiedauer 24 Monate beträgt und im Leben des Patienten nicht wiederholt werden darf. An unerwünschten Wirkungen werden genannt (häufig und sehr

häufig) [66]: Herzpalpitationen, Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Ischiassyndrom, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Gliederschmerzen, Muskelkrämpfe, Hypercholesterinämie, Müdigkeit, Empfindlichkeit an der Einstichstelle. Im Tierversuch wurde bei Ratten, die langfristig mit Teriparatid behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen beobachtet. Diese Beobachtung führte zur Begrenzung der Therapiedauer auf maximal 24 Monate [66,67].

Anabol – Fluorid

Fluorid steigert den Knochenaufbau über eine direkte Osteoblastenstimulation, die zu einer Neubildung von organischer Knochenmatrix im Rahmen des Umbauprozesses führt. Zur Mineralisierung dieser Knochenmatrix ist die gleichzeitige Gabe von Kalzium unverzichtbar. Kommt es zu einer Überdosierung von Fluorid bzw. einer nicht ausreichenden Versorgung mit Kalzium, können sich Mineralisationsstörungen im neu gebildeten Knochen entwickeln, die die Knochenfestigkeit beeinträchtigen. Aus diesem Grund wird Fluorid zumeist in Kombinationspräparaten mit Kalzium bzw. mit Kalzium und Vitamin D angeboten. Die Präparate werden oral verabreicht, z. B. als Kautabletten oder Trinklösung. An unerwünschten Wirkungen werden berichtet: Schmerzen in den unteren Extremitäten, gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Völlegefühl, Blähungen) [68,69].

Alle genannten Medikamente sind für postmenopausale Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen. Für die Behandlung von Männern mit erhöhtem Frakturrisiko stehen Alendronat und neuerdings auch Risedronat [70] sowie Teriparatid [71] zur Verfügung.

Nahrungsergänzungsstoffe – Ipriflavon, Vitamin K

Ipriflavon ist ein synthetisches Isoflavonderivat und gehört zur Gruppe der Phytoöstrogene. Die postulierte Wirkung auf Knochen entspricht der von östrogenhaltigen Hormonersatzpräparaten. Ipriflavon ist in Deutschland nicht als Arzneimittel zugelassen [72], sondern gilt als Nahrungsergänzungsstoff. Diese müssen kein Zulassungsverfahren durchlaufen und sind frei verkäuflich.

Vitamin K ist ein fettlösliches Vitamin, welches in der Natur als Vitamin K1 (pflanzliche Herkunft) und Vitamin K2 (bakterielle Herkunft) vorkommt. Weitere Varianten (K3–K7) werden synthetisch hergestellt. Im Knochenstoffwechsel spielt Vitamin K eine Rolle bei der osteocalcinvermittelten Kalziumaufnahme in die Knochenmatrix. Epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen der Vitamin-K-Aufnahme mit der Nahrung und dem Frakturrisiko bzw. mit der Knochendichte kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen. Dennoch wird diskutiert, ob Vitamin K zur Osteoporose- bzw. zur Frakturprophylaxe eingesetzt werden kann [73,74]. Insbesondere den sogenannten Laienmedien sind hierzu Informationen zu entnehmen [75-78]. Vitamin-K-Präparate (Vitamin K1 und Vitamin K2) sind freiverkäuflich.

Derzeit übliche Diagnose- und Therapiepraxis in Deutschland

Zurückgehend auf einen Entscheid des Gemeinsamen Bundesausschusses aus dem Jahr 2000 werden die Kosten für eine Osteodensitometrie in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen bei Patienten übernommen, die „eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf Osteoporose besteht“ (Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ 2000). Diese Regelung steht im Gegensatz zu den Empfehlungen, die in den aktuellen evidenzbasierten Konsensusleitlinien des DVO abgegeben werden. Laut DVO-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr“ [5] ist eine Knochendichtemessung, unabhängig vom Vorbestehen von Frakturen, indiziert bei Frauen über 60 Jahren (Männern über 70 Jahren) mit wenigstens einem der folgenden Risikofaktoren: Body-Mass-Index (BMI) < 20, Rauchen, Elternteil mit Schenkelhalsfraktur, multiple Stürze oder Immobilität (Empfehlungsgrad B[1]). Für Frauen über 70 Jahre (Männer über 80 Jahre) wird die Durchführung einer Knochendichtemessung empfohlen, wenn sich aus dem Befund therapeutische Konsequenzen ergeben würden (Empfehlungsgrad B[1]). Bei beiden Konstellationen beträgt das in Modellrechnungen geschätzte absolute 10-Jahres-Frakturrisiko 20 %. Dieser Wert wurde von den DVO-Leitlinienerstellern als relevante Schwelle zur weiteren Diagnostik konsentiert. Verlaufskontrollen zur Überprüfung von Therapieerfolgen sollten, wenn überhaupt, frühestens nach 2 Jahren erfolgen [5].

Die Empfehlung einer spezifischen medikamentösen Therapie ist in der deutschen DVO-Leitlinie an ein absolutes 10-Jahres-Frakturrisiko von > 30 % gebunden, das aus der individuellen Risikokonstellation ermittelt wird. Zusätzlich soll der mittels DXA an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur gemessene T-Wert unter -2 liegen (Empfehlungsgrad B[1]). Alle übrigen 15 von der DVO analysierten europäischen und außereuropäischen Leitlinien stellen die Behandlungsindikation in Abhängigkeit von Knochendichtemesswerten, unter Berücksichtigung von Vorfrakturen und klinischen Risikofaktoren. Damit ist die DVO-Leitlinie die erste, die den international diskutierten Paradigmenwechsel vom relativen Frakturrisiko zum absoluten Frakturrisiko als Indikationsschwelle für eine spezifische knochenwirksame Therapie umgesetzt hat [5].

Die Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der glukokortikoidassoziierten / -induzierten Osteoporose“ [50] empfiehlt eine Knochendichtemessung bei Personen über 18

[1] Die Bewertung der Evidenz und die Graduierung von Empfehlungen in der DVO-Leitlinie orientieren sich an den Oxford-Kriterien [79]. Der Einschätzung von Frakturrisiken liegt eine Evidenzklassifizierung zugrunde, in welcher Fall-Kontroll-Studien, in Abwandlung des Oxford-Schemas, in das Klassifikationssystem für Prognosestudien integriert wurden. Empfehlungsgrad B („Eignung bedingt belegt“) bedeutet, die Empfehlung beruht entweder auf den Ergebnissen von mindestens einer systematischen Übersichtsarbeit über Kohorten- bzw. Fall-Kontroll-Studien (mit jeweils homogenen Studienergebnissen) oder mehreren Kohorten-, Fall-Kontroll- oder Outcomesstudien mit konsistenten Ergebnissen [5].

Jahren, die mit einer systemischen Glukokortikoidtherapie über mindestens 3 Monate behandelt werden oder bei denen eine derartige Behandlung geplant ist. Die Empfehlung beruht einerseits auf den Ergebnissen einer retrospektiven Kohortenstudie sowie einer Fall-Kontroll-Studie, in denen deutliche Knochendichteverluste und erhöhte Frakturrisiken bereits bei systemischen Kortikoiddosen von unter 2,5 mg Prednisolonäquivalent nachgewiesen wurden [80,81], andererseits auf den Ergebnissen von randomisierten kontrollierten Therapiestudien, die Verringerungen von Frakturraten bereits bei Patienten mit nur mäßig erniedrigten Knochendichtewerten belegen [82,83]. Die Patienten wurden in den randomisierten Studien allerdings nicht aufgrund einer erniedrigten Knochendichte, sondern aufgrund ihrer Grunderkrankung eingeschlossen. Verlaufskontrollen (einer eventuellen Therapieindikation) werden für diese Gruppe nach 6 bis 12 Monaten, zur Überprüfung eines Therapieerfolges frühestens nach 12 bis 24 Monaten empfohlen [50].

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des Patientennutzens der Knochendichtemessung zur Prävention von osteoporosetypischen Frakturen bei Personen ohne vorbestehende Frakturen und der damit gegebenenfalls verbundenen Folgen. Dieses Ziel impliziert verschiedene Teilziele: Erstens kann die Nutzenbewertung anhand unterschiedlicher Arten von Evidenz vorgenommen werden (Prüfung der Anwendung der Knochendichtemessung als Intervention oder Prüfung der aus der Anwendung resultierenden Konsequenz). Zweitens können 2 prinzipiell unterschiedliche Anwendungssituationen unterschieden werden (Messung zur Feststellung einer Osteoporose oder Messung im Rahmen eines Therapiemonitorings). Drittens sind neben der als Referenzstandard angesehenen DXA andere apparative Methoden oder einfache klinische Scores zur Bestimmung einer erniedrigten Knochendichte als mögliche Alternativen zu bewerten. Und viertens sollen neben der primären Osteoporose der Frau, für die der Erkenntnisstand vergleichsweise hoch ist, auch die primäre Osteoporose des Mannes und sekundäre Osteoporoseformen betrachtet werden.

Explizit von der Bewertung ausgenommen war die Nutzenbewertung der Knochendichtemessung beim Vorliegen bzw. bei einer Anamnese von osteoporosetypischen Frakturen. Eine Knochendichtemessung bei diesen Patienten ist bereits im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung enthalten (vgl. auch den Absatz „Derzeit übliche Diagnose- und Therapiepraxis in Deutschland“, Kapitel 1).

Teilziel 1

Bewertung des Patientennutzens einer Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose. Es erfolgte keine Beschränkung auf bestimmte Osteoporoseformen oder auf bestimmte Methoden zur Feststellung einer erniedrigten Knochendichte.

Teilziel 1a

Prüfung der Anwendung der Knochendichtemessung als Intervention: Nutzenbewertung anhand direkter Vergleichsstudien einer Strategie mit Messung der Knochendichte, einschließlich der sich daraus ergebenden Behandlungskonsequenzen, mit einer Strategie ohne Messung der Knochendichte.

Teilziel 1b

Prüfung der aus der Anwendung resultierenden Konsequenz: Waren keine Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit für Teilziel 1a vorhanden (worauf bereits Vorrecherchen hindeuteten), sollten Studien, die die Wirksamkeit eines an eine niedrige Knochendichte geknüpften therapeutischen Ansatzes zur Reduktion des Frakturrisikos untersuchen, hinsichtlich der dort eingeschlossenen Patienten bewertet werden. Voraussetzung war, dass sich für diese Behandlung mit ausreichender Ergebnissicherheit ein patienten-

relevanter Nutzen ableiten ließ. Werden die Studienkollektive im Wesentlichen durch den Nachweis einer verminderten Knochendichte definiert, kann dies auf einen Nutzen der Knochendichtemessung hindeuten, da durch die Anwendung des Verfahrens offenbar Patientenkollektive definiert werden können, die von einer Behandlung profitieren.

Teilziel 2

Nutzenbewertung einer Knochendichtemessung zum Therapiemonitoring. Es erfolgte keine Beschränkung auf bestimmte Osteoporoseformen oder auf bestimmte Methoden zur Feststellung einer erniedrigten Knochendichte.

Teilziel 3

Bewertung des Stellenwertes alternativer Methoden zur Feststellung einer Osteoporose im Vergleich zur DXA und ggf. im Vergleich zu einer Messmethode, für die in Teilziel 1a oder 1b gezeigt wurde, dass hierüber identifizierte Personen einen Therapienutzen haben (diagnostische Güte).

Teilziel 4

Bewertung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen für Männer mit Risiko einer primären Osteoporose und Risikogruppen für sekundäre Formen der Osteoporose beiderlei Geschlechts.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung vom 10.05.2007 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose zu beauftragen. Teil des Beschlusses war auch die vorher mit der zuständigen Themengruppe im G-BA abgestimmte Konkretisierung des Auftrags am 22.01.2007.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vor- und Abschlussberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan (vorläufige Version) in der Version 0.1 vom 06.08.2007 wurde am 14.08.2007 im Internet veröffentlicht. Nach Abschluss der hierzu durchgeführten Anhörung wurde der Berichtsplan 1.0 vom 10.12.2007 am 19.12.2007 publiziert. Am 28.05.2008 erfolgte die Veröffentlichung des Amendments 1 in der Version vom 19.05.2008. Nach Abschluss der hierzu durchgeführten Anhörung publizierte das IQWiG den Berichtsplan 2.0 vom 29.09.2008 am 07.10.2008.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 22.12.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 29.01.2010 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Aus den Stellungnahmen blieben für das IQWiG keine Aspekte unklar, sodass keine wissenschaftliche Erörterung durchgeführt wurde. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review durch 2 Gutachter unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument *„Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“* zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Anhörung, die externen Reviews und die sich daraus ergebenden internen Diskussionen sowie durch während der Erstellung des Abschlussberichts aufgefallene Aspekte, ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht (die ausführliche Beschreibung hierzu die Methodik betreffend findet sich in Abschnitt 4.5.2):

- Berücksichtigung einer bereits im Vorbericht angekündigten Nachrecherche für alle Teilziele.

- Berücksichtigung einer weiteren Nachrecherche für Teilziel 1 zum im Vorbericht durchsuchten Zeitraum. Für dieses Teilziel war ein Fehler in der für den Vorbericht eingesetzten Suchstrategie aufgefallen.

- Berücksichtigung mehrerer Autorenanfragen, die auch aus dem Vorbericht ausgeschlossene Studien betrafen. Diese bezogen sich auf stratifizierte Auswertungen zu Patienten ohne Vorfrakturen. Für Studien, die bereits im Vorbericht eingeschlossen wurden, ergaben sich hieraus keine inhaltlichen Konsequenzen.

- Konkretisierung der Formulierung zur Beschreibung der Population hinsichtlich des Umgangs mit Informationen zu vorbestehenden Frakturen, wenn der Anteil vorbestehender osteoporosetypischer Frakturen nicht explizit berichtet wurde. Als Konsequenz hieraus folgte der Einschluss einer Studie für Teilziel 1b (Korpelainen 2004 [84]), die im Vorbericht als ausgeschlossen dokumentiert worden war. Der Grund für den Ausschluss war, dass die Rate der vorbestehenden Frakturen 20 % überschritt. Das Einschlusskriterium der vorliegenden Bewertung bezieht sich dabei allerdings auf vorbestehende osteoporosetypische Frakturen. Für die betreffende Studie konnte aufgrund fehlender Informationen nicht ausgeschlossen werden, dass der Anteil der osteoporosetypischen Frakturen an allen berichteten vorbestehenden Vorfrakturen nicht doch weniger als 20 % betrug – sie waren weder als osteoporosetypisch beschrieben worden noch gab es Informationen zur Frakturlokalisation oder zur Art des Traumas. Zusammen mit der Angabe, dass es sich um alle Frakturen ab einem Alter von 40 Jahren handelte, konnte für die vorliegende Bewertung nicht ausgeschlossen werden, dass der osteoporosetypische Anteil unter 20 % liegt. Für die für Teilziel 1b bereits im Vorbericht eingeschlossene Studie FIT trifft diese Begründung ebenfalls für ihren Einschluss zu. Dies wurde aber im Vorbericht nicht explizit beschrieben. Ein externer Reviewer adressierte dieses Problem, woraufhin für den Abschlussbericht in Abschnitt 5.2.5 eine detaillierte Beschreibung aufgenommen wurde. Weitere im Vorbericht ausgeschlossene Studienpublikationen waren hiervon nicht betroffen.

- Konkretisierung der Formulierung zu berücksichtigender Sekundärpublikationen im Rahmen der Informationsbeschaffung (siehe Abschnitt 4.2.1. des vorliegenden Berichts). Diese redaktionelle Anpassung hatte keine inhaltlichen Konsequenzen zur Folge.

- Berichtigung eines Fehlers bei der eigenen Berechnung eines p-Werts hinsichtlich eines unerwünschten Ereignisses für eine Studie (MORE). Eine Konsequenz für Schlussfolgerungen ergab sich hieraus nicht.

- Anpassung der Formulierung zur Schlussfolgerung für Teilziel 1b gemäß einer Stellungnahme und einem externen Review zum Vorbericht. Die Aussage war im

Vorbericht auf Frauen ab 65 Jahre begrenzt worden. Richtigerweise gilt die Aussage für postmenopausale Frauen.

- Für Teilziel 3 wurden für 4 der 67 Studien (Sim 2000, Young 1993, Pearson 2003, Salminen 2005), die im Vorbericht eingeschlossen worden waren, Daten in die Ergebnistabellen nachgetragen, die sich den Abbildungen in den Publikationen entnehmen ließen. Für 2 dieser Studien änderte sich daher die Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und damit die des Verzerrungspotenzials von hoch zu niedrig. Konsequenzen für die Interpretetation des Ergebnissses von Teilziel 3 ergaben sich durch die Anpassungen nicht.

- Eine weitere Anpassung erfolgte für eine Studie (OSTEODENT) in Tabelle 31 des Vorberichts bzw. Tabelle 47 des vorliegenden Berichts (Einschätzung des Verzerrungspotenzials). Für die OSTEODENT-Studie war für die Verblindung fälschlicherweise „entfällt“ angegeben worden. Die Panoramaröntgenaufnahme ist jedoch kein vollautomatisches Verfahren, sodass die Bewertung zu „ja“ geändert wurde. Hieraus ergab sich keine Konsequenz für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

- Für Teilziel 3 musste die Berechnung eines Homogenitätstests im Vorbericht für den Abschlussbericht entfernt werden. Fälschlicherweise wurde in eine Tabelle der vorliegenden Bewertung im Vorbericht der Trennwert nicht richtig extrahiert: Für Gourlay 2005 in Tabelle 42 des vorliegenden Berichts (Tabelle 26 des Vorberichts) war versehentlich für den zu untersuchenden Trennwert des Risikoscores ORAI fälschlicherweise > 8 und nicht richtigerweise ≥ 8 dokumentiert worden. Daher war auch eine der Voraussetzungen zur Berechnung von Homogenitätstests – Verwendung gleicher Trennwerte in mehreren Studien – nicht mehr erfüllt. Inhaltliche Konsequenzen ergaben sich nicht, da keine Aussagen des vorliegenden Berichts hierdurch geändert werden mussten.

- In einer der zusammenfassenden Tabellen des Vorberichts (Tabelle 54 des Abschlussberichts) fehlte für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen die Darstellung des Ergebnisses von Nguyen et al. 1996 (Studie: DOES) bezüglich des Messorts Schenkelhals. Für diesen Frakturtyp wurde bereits im Vorbericht ein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und erhöhtem Risiko für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen an den Messorten LWS und Gesamthüfte abgeleitet. Aufgrund des Ergebnisses von DOES gilt dies somit auch für den Messort Schenkelhals.

- Aufgrund eines externen Reviews wurde für Teilziel 4 überprüft, welche Studien alleine aufgrund des Einschlusskriteriums hinsichtlich Vorfrakturen ausgeschlossen wurden. Hintergrund war die Anmerkung, dass es für Teilziel 4 nicht sinnvoll sei, nur Studien mit Populationen ohne osteoporosetypische Vorfrakturen einzuschließen, weil die Kollektive – insbesondere für die sekundäre Osteoporose – ohnehin recht klein wären. Insgesamt

wurden 4 Studien identifiziert, die nach Wegfall des Ausschlusskriteriums zu vorbestehenden Frakturen eingeschlossen werden müssten: Monegal et al. [85], Smets et al. 2004 [86] und Broe et al. 2000 [87] jeweils aus der Recherche zum Vorbericht sowie Akaberi et al. 2008 [88] aus der 2. Nachrecherche. Da sich aus den Ergebnissen dieser Studien keine Konsequenzen für das Fazit ergeben hätten, wurden diese in der Diskussion (siehe Kapitel 6) des vorliegenden Berichts beschrieben. Fiel während der Überprüfung auf, dass für Publikationen auch weitere Ausschlussgründe zutrafen, wurde entsprechend dieser Grund im vorliegenden Bericht dokumentiert.

- Die Schlussfolgerung für Teilziel 4 hinsichtlich Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose wurde dahingehend konkretisiert, dass sie sich auf ältere Männer bezieht. Eine präzisere Festlegung auf ein bestimmtes Alter war jedoch nicht möglich.

- Im Hintergrund wurden Beschreibungen von Behandlungsmöglichkeiten und Messverfahren aufgenommen, die in den durch die Nachrecherche identifizierten und für den Abschlussbericht neu aufgenommenen Studien untersucht wurden bzw. während der Erstellung des Abschlussberichts zugelassen wurden (Denosumab).

- Im Vorbericht [89] wurde der Einfluss nicht vorab festgelegter Trennwerte auf das Verzerrungspotenzial redundant beschrieben – sowohl im Rahmen der Beschreibung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als auch unter den sonstigen Aspekten, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können. Für den Abschlussbericht findet sich die Beschreibung nun ausschließlich zum Kriterium der ergebnisunabhängigen Berichterstattung. Hieraus ergaben sich keine inhaltlichen Konsequenzen, da bereits im Vorbericht die Bewertung entsprechend durchgeführt wurde. Nur für 2 Studien war die fehlende Definition von Trennwerten unter „keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können“ abgebildet (Haugeberg 2002, Nolla 2001 in Tabelle 43). Auch hier erfolgte eine redaktionelle Anpassung ohne inhaltliche Auswirkung.

- Der Abschnitt des Vorberichts 4.3.5 „Retrospektive Kohortenstudien und Nested-Case-Control-Studien“ wurde gestrichen, da sich die Bewertung dieser Studientypen nicht von der in Abschnitt 4.3.3 (ehemals „Prospektive Kohortenstudien“, im Abschlussbericht „Kohortenstudien“) unterscheidet. In Abschnitt 4.3.3 wurde lediglich ergänzt, dass auch Nested-Case-Control-Studien und Case-Cohort-Studien hierunter subsumiert werden. Eine inhaltliche Konsequenz ergab sich nicht.

- In Abschnitt 5.5.8.2 des Vorberichts war Rahmen der Beschreibung des Verzerrungspotenzials Gasser 2005 anstelle von Pearson 2003 genannt. Dies wurde berichtigt. Hierbei handelte es sich lediglich um die Verwechslung des Studiennamens, sodass sich keine inhaltliche Konsequenz ergab. Zudem war aufgefallen, dass die Studie Forogh 2005 sowie das entsprechende Indexverfahren in der Tabelle zu den Patientencharakteristika für den Vergleich „sonstige Verfahren“ vs. zentrale DXA

(Vorbericht: Tabelle 63; Abschlussbericht: Tabelle 79) nicht aufgeführt waren. Dies wurde nachgetragen, hatte allerdings keine inhaltliche Konsequenz, da die Studie in allen Beschreibungen und Bewertungen berücksichtigt wurde.

- In der Diskussion (Kapitel 6) des Vorberichts wurde das Zitat aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht vollständig wiedergegeben. Dies wurde angepasst, sodass das Zitat nun wie bereits im Hintergrund im Rahmen der Beschreibung der derzeit üblichen Diagnose- und Therapiepraxis in Deutschland wiedergegeben wurde.

- Im Rahmen eines internen Qualitätssicherungsschritts fielen für die Liste der gescreenten Übersichten (siehe Anhang H des vorliegenden Berichts) 2 Dokumentationsfehler ohne inhaltliche Konsequenz auf: Ein Zitat war fehlerhaft (Liberman et al. 2006) und wurde entsprechend korrigiert bzw. zwei Referenzen waren fälscherlicherweise aufgeführt und wurden entfernt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In vergleichenden Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Knochendichte in verschiedenen ethnischen Populationen variiert. So weisen afrikanischstämmige post- und perimenopausale Frauen im Durchschnitt höhere, asiatische Frauen niedrigere und hispanischstämmige Frauen ähnliche Werte wie kaukasische post- und perimenopausale Frauen auf [90,91]. Der beobachtete Unterschied zwischen asiatischen und kaukasischen Populationen ist allerdings nach Adjustierung für multiple Osteoporosefaktoren nicht mehr nachweisbar [90]. Eine neuere, vergleichende Untersuchung von peripheren Knochendichtemessverfahren (Single-Energy X-Ray Absorptiometry [SXA] Ferse, periphere Dual-Energy X-Ray Absorptiometry [pDXA] Unterarm, pDXA Finger, quantitativer Ultraschall [QUS] Ferse) in verschiedenen ethnischen Populationen (kaukasisch, afrikanischstämmig, asiatisch, hispanischstämmig, amerikanische Ureinwohner) zeigte jedoch, dass die Anteile der als „osteoporotisch“ klassifizierten Population (T-Score ≤ -2,5) je nach verwendetem Verfahren variierten. So fand beispielsweise die Ultraschallmessung den höchsten Anteil osteoporotischer Probanden in der hispanischstämmigen und den niedrigsten Anteil in der asiatischen Population. Mithilfe der SXA wurde dagegen der höchste Anteil osteoporotischer Probanden in der amerikanischen, der niedrigste in der afrikanischstämmigen Population gefunden [3].

Vor dem Hintergrund dieser Variabilität wurden für alle Teilziele nur Studien an kaukasischen Studienpopulationen herangezogen bzw. Studien, in denen die Ergebnisse der kaukasischen Teilpopulation separat berichtet wurden oder der Anteil der nicht kaukasischen Population 20 % nicht überschritt.

Teilziel 1

Teilziel 1a

Eingeschlossen werden sollten Studien an erwachsenen Personen beiderlei Geschlechts ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen, bei denen eine Knochendichtemessung, eingebettet in eine Versorgungsstrategie zur Verhinderung von osteoporosetypischen Frakturen, eingesetzt wurde. Studien mit gemischten Studienpopulationen (mit und ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen) sollten eingeschlossen werden, wenn die Ergebnisse der Teilpopulation ohne vorbestehende Frakturen separat berichtet wurden oder der Anteil der Personen mit solchen Vorfrakturen 20 % nicht überschritt. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich bestimmter Osteoporoseformen. Im Fall einer höheren Rate vorbestehender Frakturen, für die der Anteil osteoporosetypischer Frakturen nicht explizit beschrieben war, wurde folgendermaßen vorgegangen: Überprüfung auf

Anhaltspunkte für nicht osteoporosetypische Frakturen, bspw. Lokalisation, Traumaintensität, Alter bei Eintritt der Fraktur. Ließ sich hieraus nicht eindeutig ein Anteil osteoporosetypischer Vorfrakturen von mehr als 20 % ableiten, galt das Einschlusskriterium als erfüllt.

Teilziel 1b

Für den Nutzennachweis anhand der aus der Anwendung eines diagnostischen Messverfahrens resultierenden Konsequenz wurden Studien an erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen eingeschlossen, in denen die Indikationsstellung zur Behandlung im Wesentlichen auf dem Nachweis einer verminderten Knochendichte beruhte – die Population musste u. a. über einen Knochendichtemesswert definiert sein. Studien mit gemischten Studienpopulationen (mit und ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen) wurden eingeschlossen, wenn die Ergebnisse der Teilpopulation ohne vorbestehende Frakturen separat berichtet wurden oder der Anteil der Personen mit solchen Vorfrakturen 20 % nicht überschritt. Im Fall einer höheren Rate vorbestehender Frakturen, für die der Anteil osteoporosetypischer Frakturen nicht explizit beschrieben war, wurde folgendermaßen vorgegangen: Überprüfung auf Anhaltspunkte für nicht osteoporosetypische Frakturen, bspw. Lokalisation, Traumaintensität, Alter bei Eintritt der Fraktur. Ließ sich hieraus nicht eindeutig ein Anteil osteoporosetypischer Vorfrakturen von mehr als 20 % ableiten, galt das Einschlusskriterium als erfüllt. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich bestimmter Osteoporoseformen.

Für die Teilziele 1a und 1b wurden nur Studien an kaukasischen Populationen herangezogen bzw. Studien, in denen die Ergebnisse der kaukasischen Teilpopulation separat berichtet wurden oder der Anteil der nicht kaukasischen Population 20 % nicht überschritt.

Teilziel 2

Eingeschlossen werden sollten Studien an erwachsenen Personen beiderlei Geschlechts ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen, bei denen die Indikationsstellung zur Fortführung, Anpassung oder das Absetzen einer knochenwirksamen Therapie (auf die Knochendichteerhöhung bzw. Verlangsamung des Knochendichteabbaus ausgerichtet; umfasst auch die Behandlung der Grunderkrankung bei sekundären Osteoporosen und das Absetzen / die Dosisanpassung von osteoporoseauslösenden Medikamenten) von Befunden aus wiederholten Knochendichtemessungen abhängig gemacht wird. Es sollten nur Studien an kaukasischen Populationen herangezogen werden bzw. Studien, in denen die Ergebnisse der kaukasischen Teilpopulation separat berichtet wurden oder der Anteil der nicht kaukasischen Population 20 % nicht überschritt.

Teilziel 3

Für den Vergleich der diagnostischen Aussagekraft apparativer Knochendichtemessverfahren und klinischer Scores mit dem Goldstandard DXA wurden Untersuchungen an Populationen (Erwachsenen) eingesetzt, bei denen ein klinischer Verdacht auf postmenopausale, altersbedingte oder sekundäre Osteoporose besteht (keine Studien an jungen gesunden Probanden). Wurde in Teilziel 1a oder 1b für eine andere Knochendichtemessmethode als die DXA gezeigt, dass hierüber identifizierte Personen einen Nutzen von einer Therapie haben, sollte auch diese Methode für Teilziel 3 als Referenz eingesetzt werden. Es wurden nur Studien an kaukasischen Populationen herangezogen bzw. Studien, in denen die Ergebnisse der kaukasischen Teilpopulation separat berichtet wurden oder der Anteil der nicht kaukasischen Population 20 % nicht überschritt. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich bestimmter Osteoporoseformen.

Teilziel 4

Die Ursachen für sekundäre Osteoporosen sind vielfältig. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten werden sie von unterschiedlichen Autoren [3,13,92,93] unterschiedlichen Kategorien zugeordnet, wobei die Zuordnung nicht immer eindeutig ist. In Anlehnung an die Aufzählung einer aktuellen Leitlinie [11] und unter Beachtung der an den G-BA abgegebenen Stellungnahmen wurden als Grundlage für eine mögliche analoge Nutzenbewertung folgende Ursachen für sekundäre Osteoporoseformen prototypisch betrachtet:

- Medikamente: Glukokortikoide, Antikonvulsiva, Aromataseinhibitoren
- Rheumatologische Erkrankungen: rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Morbus Bechterew
- Endokrine Störungen: Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hyperkortisolismus, männlicher Hypogonadismus, Diabetes mellitus Typ I
- Gastrointestinale Erkrankungen: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, chronische Lebererkrankungen, Gastrektomie
- Andere: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Zustand nach Organtransplantation, Anorexia nervosa, Humane Immunschwäche-Virus (HIV-Infektion, Mukoviszidose, Vitamin-D-Mangel, chronische Nierenerkrankungen, Sklerodermie, Morbus Wilson, Hemi- und Tetraplegie

Ebenfalls betrachtet wurden Männer mit dem Risiko einer primären Osteoporose.

Eine Einschränkung erfolgte lediglich auf Patienten ohne (osteoporosetypische) Vorfrakturen und Studien an kaukasischen Populationen bzw. Studien, in denen die Ergebnisse der kaukasischen Teilpopulation separat berichtet wurden oder wenn der Anteil der nicht kaukasischen

Population 20 % nicht überschritt. Im Fall einer höheren Rate vorbestehender Frakturen, für die der Anteil osteoporosetypischer Frakturen nicht explizit beschrieben war, wurde dem für Teilziel 1 dargestellten Vorgehen nach verfahren.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Aus den in Kapitel 2 definierten Teilzielen ergaben sich folgende Vergleiche:

Teilziel 1

Teilziel 1a

Es sollte die Effektivität von Versorgungsstrategien mit Knochendichtemessung (Knochendichtemessung + anschließende befundabhängige Behandlung) mit der Effektivität von Versorgungsstrategien ohne Knochendichtemessung hinsichtlich der Inzidenz von Frakturen und ihrer krankheitswertigen Folgen bei Personen ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen verglichen werden. Als „Versorgungsstrategie ohne Knochendichtemessung“ sollte dabei auch eine Versorgung ohne besonderes Augenmerk auf die Prävention von osteoporosetypischen Frakturen gelten. Eine Einschränkung auf bestimmte Verfahren der Knochendichtemessung oder Osteoporoseformen sollte nicht erfolgen.

Teilziel 1b

Für den Nutzennachweis anhand der aus der Anwendung resultierenden Konsequenz wurden Studien herangezogen, die einen Wirksamkeitsnachweis kausaler Therapieprinzipien (auf die Knochendichteerhöhung bzw. Verlangsamung des Knochendichteabbaus ausgerichteter Behandlungen) bei Personen ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen hinsichtlich der Inzidenz von Frakturen und ihrer krankheitswertigen Folgen erbringen. Zu diesen Therapieformen gehören in erster Linie medikamentöse Behandlungen, diätetische Behandlungen sowie die Förderung körperlicher Aktivität. Nicht betrachtet wurden Therapiemodalitäten, deren Wirkmechanismus nicht über die Beeinflussung der Knochendichte verläuft (z. B. alleinige Schmerztherapien, psychotherapeutische Verfahren oder Interventionen zur Sturzprävention), sowie komplexe Interventionen (z. B. Rehabilitationsmaßnahmen). Hierfür wurden Studien herangezogen, die als Vergleichsbehandlung Placebo bzw. eine Sham-Behandlung oder keine Behandlung einsetzen.

Teilziel 2

Für den Nutzennachweis eines Therapiemonitorings mittels Knochendichtemessung sollten Studien herangezogen werden, die eine Strategie, in der die Fortführung, die Anpassung oder das Absetzen einer knochenwirksamen Behandlung von den Befunden des Knochendichtemonitorings abhängig gemacht wurde, mit einer Strategie verglichen, in der kein

Monitoring durchgeführt wurde oder in der die Befunde keinen Einfluss auf die Indikationsstellung zur Weiterbehandlung hatten („Absetzstudien“). Nicht betrachtet werden sollten Therapiemodalitäten, deren Wirkmechanismus nicht über die Beeinflussung der Knochendichte verläuft (z. B. Schmerztherapien, psychotherapeutische Verfahren oder Interventionen zur Sturzprävention), sowie komplexe Interventionen (z. B. Rehabilitationsmaßnahmen). Hierfür sollten Studien herangezogen werden, die als Vergleichsbehandlung Placebo bzw. eine Sham-Behandlung oder keine Behandlung einsetzten.

Teilziel 3

Für das Teilziel 3 galt die DXA-Messung an der Hüfte und / oder an der Lendenwirbelsäule als Referenzmethode. Gegen ihre diagnostischen Eigenschaften (Stellung der Diagnosen „Osteopenie“ oder „Osteoporose“) wurden die diagnostischen Eigenschaften der übrigen apparativen Verfahren (QCT, periphere DXA-Verfahren, DXL, DXR und Ultraschallverfahren) und klinischen Scoresysteme verglichen. Für den vorliegenden Bericht war zunächst auch geplant, explizit die prognostische Güte der übrigen apparativen Verfahren zu untersuchen. Hierauf wurde verzichtet, da für den vorliegenden Bericht die Frage nach der prognostischen Güte mit der Untersuchung der diagnostischen Güte beantwortet wird (siehe hierzu auch Abschnitt 4.5.1). Wäre in Teilziel 1a oder 1b für eine andere Knochendichtemessmethode als die DXA gezeigt worden, dass hierüber identifizierte Personen einen Nutzen von einer Therapie haben, wäre auch diese Methode als Referenz für solche Vergleiche mit anderen apparativen Verfahren und klinischen Scoresystemen eingesetzt worden.

Teilziel 4

Teilziel 4 beinhaltet keine Vergleiche von Interventionen.

4.1.3 Zielgrößen

Teilziel 1a, Teilziel 1b und Teilziel 2

Da der Krankheitswert der Osteoporose durch das Auftreten von Frakturen und deren Folgen bestimmt wird, wurden frakturassoziierte Variablen zur Beurteilung patientenrelevanter Interventionsziele und Prognosen herangezogen. Die Veränderung der Knochendichte unter Therapie kann nicht als valide patientenrelevante Zielgröße herangezogen werden, da sich Veränderungen der Knochendichte nicht konsistent in einer proportionalen Änderung des Frakturrisikos auswirken. So wurde beispielsweise gezeigt, dass unter Therapie mit Fluoriden zwar eine deutliche Zunahme der Knochendichte zu verzeichnen war, die Inzidenz von Frakturen aber ebenfalls anstieg [94].

- Inzidenz von Frakturen:
  - klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen

  - Frakturen im Bereich der Hüfte
  - Radiusfrakturen
  - andere periphere Frakturen
- Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen
- Frakturassoziierte Schmerzen
- Frakturassoziierte Mortalität
- Gesamtmortalität
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen
- Unerwünschte Wirkungen eingesetzter Diagnostik- oder Behandlungsverfahren bzw. Versorgungsstrategien

Als ergänzende Information wurden Ergebnisse zu nicht klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachweisbar) extrahiert (siehe Anhang E), sofern die Auswertung der Röntgenaufnahmen in der Studie mit einem validierten semiquantitativen Algorithmus erfolgte. Wirbelkörperfrakturen sind, auch wenn sie nicht klinisch manifest sind, einer der stärksten Risikofaktoren für Folgefrakturen und können sich negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken [21,95].

Teilziel 3

Als Zielgrößen für Teilziel 3 wurden herangezogen:

- Maße zur diagnostischen Güte und Vorhersagegenauigkeit (z. B. Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios, prädiktive Werte, diagnostische Odds Ratios und ggf. ergänzend Kappakoeffizienten und Intraklassenkorrelationskoeffizienten)

Teilziel 4

Für das Teilziel 4 wurden die gleichen Zielgrößen herangezogen wie für die Teilziele 1a, 1b und 2.

4.1.4 Studientypen

Teilziel 1

Teilziel 1a

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Dies gilt auch für die Bewertung von diagnostischen Interventionen [2,96]. Sollten für die im Teilziel 1a formulierte Fragestellung keine randomisierten kontrollierten Studien auffindbar sein, wären gegebenenfalls verfügbare eindeutig prospektiv geplante nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien herangezogen worden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt worden wäre.

Teilziel 1b

Zur Nutzenbewertung anhand der aus der Anwendung resultierenden Konsequenz wurden Daten aus randomisierten kontrollierten Therapiestudien herangezogen.

Teilziel 2

Zur Nutzenbewertung sollten Daten aus randomisierten kontrollierten Studien und eindeutig prospektiv geplanten nicht randomisierten kontrollierten (Interventions-)Studien herangezogen werden. Voraussetzung für die Einbeziehung von nicht randomisierten Studien war, dass das Problem einer möglichen Strukturungleichheit adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt worden wäre.

Teilziel 3

Die Frage nach der diagnostischen Güte und Vorhersagegenauigkeit von alternativen apparativen Knochendichtemessverfahren und klinischen Scores im Vergleich zur DXA war anhand von Querschnittsstudien zu beantworten, in denen alle Probanden sowohl mit der zu bewertenden Methode als auch mit der Referenzmethode, der DXA, untersucht worden waren (Phase-3-Studien nach [2]). Wäre in Teilziel 1a oder 1b für eine weitere Knochendichtemessmethode gezeigt worden, dass hierüber identifizierte Personen einen Therapienutzen haben, wären auch Studien eingeschlossen worden, die diese Methode als Referenz eingesetzt haben. Die Daten zur Bestimmung der unter 4.1.3 für das Teilziel 3 formulierten Zielgrößen mussten berichtet sein.

Teilziel 4

Der Zusammenhang zwischen Knochendichtemesswerten und Frakturhäufigkeiten bei Risikogruppen für sekundäre Osteoporoseformen oder Männern mit dem Risiko einer primären Osteoporose wurde aus den Ergebnissen prospektiver Kohortenstudien und von nested case control studies (= eingebetteten Fall-Kontroll-Studien) ermittelt. Retrospektive Kohortenstudien wären dann einbezogen worden, wenn keine prospektiven Kohortenstudien hätten identifiziert werden können. Dabei musste die Messung der Knochendichte zu Studienbeginn entweder mit der DXA (Messorte Hüfte und / oder Lendenwirbelsäule) oder mit einem unter Teilziel 3 als gleichwertig identifizierten Verfahren erfolgt sein. Wurde in Teilziel 1a oder 1b für eine weitere Knochendichtemessmethode gezeigt, dass hierüber identifizierte Personen einen Nutzen aus einer Therapie haben, sollten auch Studien eingeschlossen werden, in denen zu Studienbeginn die Knochendichtemessung mit dieser Methode durchgeführt wurde.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Mit Ausnahme der Querschnittsstudien (Teilziel 3) und Studien zu Teilziel 4 war für den Einschluss der (Interventions-)Studien (medikamentös und nichtmedikamentös) eine Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren für postmenopausale Frauen Voraussetzung. Dieser Zeitraum wird von der Leitlinie der European Medicines Agency (EMEA) 2006 [1] zur Untersuchung medikamentöser Interventionen bei primärer Osteoporose als angebracht beschrieben, um Daten hinsichtlich Frakturen und Sicherheit zu erheben. Zur Untersuchung von Teilziel 4 wurden Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 1 Jahr herangezogen. Die EMEA-Leitlinie empfiehlt diesen Beobachtungszeitraum für osteoporotische Männer zur Untersuchung medikamentöser Interventionen, die zur Behandlung postmenopausaler Frauen bereits zugelassen sind.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien Teilziel 1a	
DN1	Erwachsene Personen, männlich oder weiblich, ohne osteoporosetypische Vorfrakturen
DN2	Auf die Prävention von osteoporosetypischen Frakturen ausgerichtete Versorgungsstrategie mit Knochendichtemessung und anschließender Behandlung in Abhängigkeit vom Befund (Intervention)
DN3	Versorgungsstrategie ohne Knochendichtemessung oder ohne spezifisch auf die Prävention von osteoporosetypischen Frakturen ausgerichtete Versorgung (Kontrolle)
DN4	Studientypen wie in Abschnitt 4.1.4 definiert mit dem Endpunkt Fraktur
DN5	Beobachtungsdauer mindestens 2 Jahre
DN6	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
DN7	Die Ergebnisse für den Anteil der Studienpopulation ohne vorbestehende Frakturen müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen mit Vorfrakturen in der Studienpopulation wird nicht überschritten).
DN8	Die Ergebnisse für den Anteil der kaukasischen Studienpopulation müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen nicht kaukasischer Ethnizität der Studienpopulation wird nicht überschritten).

Einschlusskriterien Teilziel 1b	
IN1	Erwachsene Personen, männlich oder weiblich, ohne osteoporosetypische Vorfrakturen
IN2	Kausal intendierte Behandlung zur Verhinderung von osteoporosetypischen Frakturen, die auf die Beeinflussung der Knochendichte abzielt (in Deutschland zugelassen) vs. keine Behandlung oder Placebo bzw. Sham-Behandlung
IN3	Indikationsstellung zur o. g. Behandlung beinhaltet eine nachgewiesen verminderte Knochendichte
IN4	Studientypen wie in Abschnitt 4.1.4 definiert mit dem Endpunkt Fraktur
IN5	Beobachtungsdauer mindestens 2 Jahre
IN6	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
IN7	Die Ergebnisse für den Anteil der Studienpopulation ohne vorbestehende Frakturen müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen mit Vorfrakturen in der Studienpopulation wird nicht überschritten).
IN8	Die Ergebnisse für den Anteil der kaukasischen Studienpopulation müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen nicht kaukasischer Ethnizität der Studienpopulation wird nicht überschritten).

Einschlusskriterien Teilziel 2	
TM1	Erwachsene Personen, männlich oder weiblich, ohne osteoporosetypische Vorfrakturen
TM2	Kausal intendiertes Therapiemonitoring zur Verhinderung von osteoporosetypischen Frakturen (in Deutschland zugelassene Therapie vs. keine Behandlung oder Placebo bzw. Sham-Behandlung)
TM3	Indikationsstellung zu o. g. Therapiemonitoring beinhaltet eine nachgewiesen verminderte Knochendichte.
TM4	Studientypen wie in Abschnitt 4.1.4 definiert mit dem Endpunkt Fraktur
TM5	Beobachtungsdauer mindestens 2 Jahre
TM6	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
TM7	Die Ergebnisse für den Anteil der Studienpopulation ohne vorbestehende Frakturen müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen mit Vorfrakturen in der Studienpopulation wird nicht überschritten).
TM8	Die Ergebnisse für den Anteil der kaukasischen Studienpopulation müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen nicht kaukasischer Ethnizität der Studienpopulation wird nicht überschritten).

Einschlusskriterien Teilziel 3	
V1	Erwachsene Personen, männlich oder weiblich, bei denen klinisch ein Verdacht auf Osteoporose besteht
V2	Apparatives Testverfahren oder klinischer Score zur Diagnostik einer Osteoporose (in Deutschland verfügbar)
V3	Goldstandard: DXA der Hüfte und / oder Lendenwirbelsäule Wird in Teilziel 1a oder 1b für eine andere Knochendichtemessmethode als DXA gezeigt, dass hierüber identifizierte Personen einen Nutzen von einer Therapie haben, wird auch diese Methode als Referenz eingesetzt.
V4	Studientypen wie in Abschnitt 4.1.4 definiert
V5	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
V6	Die Ergebnisse für den Anteil der kaukasischen Studienpopulation müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen nicht kaukasischer Ethnizität der Studienpopulation wird nicht überschritten).

Einschlusskriterien Teilziel 4	
SO1	Erwachsene Personen, männlich oder weiblich, mit Risiko einer sekundären Osteoporose wie in Abschnitt 4.1.1 spezifiziert oder Männer mit Risiko einer primären Osteoporose, ohne osteoporosetypische Vorfrakturen
SO2	Studientypen wie in Abschnitt 4.1.4 definiert
SO3	Beobachtungsdauer mindestens 1 Jahr
SO4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
SO5	Die Ergebnisse für den Anteil der Studienpopulation ohne vorbestehende Frakturen müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen mit Vorfrakturen in der Studienpopulation wird nicht überschritten).
SO6	Die Ergebnisse für den Anteil der kaukasischen Studienpopulation müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen nicht kaukasischer Ethnizität der Studienpopulation wird nicht überschritten).

Ausschlusskriterien (für alle Teilziele)	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Vollpublikation verfügbar[a]
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT- [97], STARD- [98], TREND- [99] oder STROBE-Statements [100] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zu den jeweiligen Unterfragestellungen zur Bewertung der Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Bibliografische Datenbanken (AMED, BIOSIS, CCMed, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], EMBASE, Gerolit [nur relevant für Teilziele 1 und 2], Heclinet, MEDIKAT [nur relevant für Teilziel 3], MEDLINE, NHS EED, PsycInfo [nur relevant für Teilziel 1], Psyndex [nur relevant für Teilziel 1], SciSearch, Social SciSearch [nur relevant für Teilziel 1], SOMED [nicht relevant für Teilziel 4],

Journal@Ovid Full Text, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme).

- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, Health Technology Assessment [HTA]-Berichte, Meta-Analysen). Um keine relevanten Studien zu übersehen, wurden auch die Literaturverzeichnisse von solchen Meta-Analysen gescreent, für die unklar war, ob eine systematischen Literaturrecherche zur Identifikation der Datenbasis durchgeführt worden war.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich mit Recherchedatum in Anhang F. Die Suche erfolgte in mehreren Schritten:

- Die Erstrecherche für die Teilziele 1, 3, 4 wurde für den Zeitraum von 1990 bis Juli 2007 und für Teilziel 2 von 1990 bis Dezember 2007 durchgeführt. Die Nachrecherche für den Vorbericht (im Folgenden „1. Nachrecherche“) erfolgte für alle Teilziele im Mai / Juni 2008. Da sich in der Erstrecherche für einige Datenbanken herausstellte, dass diese nicht relevant sind, wurden sie entsprechend in der Nachrecherche nicht mehr durchsucht. Diese Datenbanken sind in Anhang F gekennzeichnet. Im Dezember 2009 erfolgte für den Abschlussbericht eine weitere Nachrecherche (im Folgenden „2. Nachrecherche“) mit einer zusätzlichen Anpassung der verwendeten Datenbanken: Auf Basis der im Vorbericht eingeschlossenen Publikationen wurden zum einen die zu durchsuchenden Datenbanken eingeschränkt (MEDLINE, EMBASE und CENTRAL), zum anderen wurde eine neue Recherchestrategie entwickelt, mit der für alle Teilziele gleichzeitig gesucht werden konnte. Für die Teilziele 1a und 2, für die im Vorbericht keine Studien eingeschlossen werden konnten, dienten als Überprüfung die potenziell relevanten Treffer (auch sie wurden jeweils über MEDLINE, EMBASE und CENTRAL identifiziert).

  Während der Erstellung des Abschlussberichts fiel ein Fehler in der Suchstrategie für den Vorbericht auf. Es wurde über die 2. Nachrecherche eine Publikation aus dem Jahr 2009 identifiziert (Barr et al. 2009 [101]), die zu einer bereits 1997 publizierten Studie gehörte (Torgerson et al. 1997 [102]) und bereits für den Vorbericht hätte identifiziert werden müssen. Der entsprechende Zeitraum wurde daher für Teilziel 1 mit der Strategie der 2. Nachrecherche mit Ergänzung eines entsprechenden Studienfilters nachrecherchiert (im Folgenden „3. Nachrecherche“). Somit war der letzte Zeitpunkt der Recherche für die Teilziele 2 bis 4 der 10.12.2009 und für Teilziel 1 der 15.03.2010. Für Teilziel 1 wurde allerdings der Recherchezeitraum bis 2009 eingeschränkt, um für alle Teilziele denselben Recherchezeitraum abgedeckt zu haben.

  Die Einschränkung für den Zeitraum ab 1990 wurde aufgrund der Entwicklung der Medizinprodukte und auch der Therapien vorgenommen. Für den Zeitraum vor 1990 waren deshalb für den vorliegenden Bericht keine relevanten Treffer zu erwarten.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichten, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben), MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mit entsprechend angepassten Suchstrategien (siehe Anhang F). Parallel wurde bis zur 1. Nachrecherche eine Suche im Karlsruher Virtuellen Katalog (KvK) vorgenommen, die allerdings nicht dokumentiert ist. Für die 2. und 3. Nachrecherche wurden auch hierfür ausschließlich die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL herangezogen.

Die Suche nach relevanten Primärstudien und Sekundärpublikationen wurde durch Literaturverzeichnisse der vom G-BA an das Institut weitergeleiteten Stellungnahmen eines interessierten Fachkreises ergänzt.

Außerdem wurde dem IQWiG während der Auftragsbearbeitung eine Literatursammlung der Patientenorganisation „Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V.“ zugesandt, die auf relevante Literatur geprüft wurde.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Gegebenenfalls sollten Hersteller von apparativen Knochendichtemessgeräten angeschrieben werden. Eine solche Anfrage nach Studien bei Herstellern von Knochendichtemessgeräten erfolgte nicht.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihrer Volltexte auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand der Volltexte erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen kann. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen (siehe Abschnitt 5.1.3).

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen zu ein und derselben Studie
- Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von für jeden Studientyp standardisierten Datenextraktions- bzw. Dokumentationsbögen und Tabellen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung dieser Bögen durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst. Dies bildete zusammen mit den Publikationen die Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Berichts.

Für die Datenextraktion aus randomisierten und nicht randomisierten kontrollierten Studien sowie aus Prognosestudien wurden speziell für diese Studientypen vom IQWiG entwickelte Extraktionsbögen verwendet. Für die Bewertung von diagnostischen Querschnittsstudien und der Datenextraktion wurde das Instrument Quality of Diagnostic Accuracy Studies

(QUADAS) [103] als Grundlage genommen und entsprechend angepasst. Die zu bewertenden Qualitätskriterien bzw. die Anpassung des QUADAS wird nachfolgend ausführlich beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.4).

Bewertung der Datenkonsistenz

Der Datenextraktion schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Informationen an, die aus verschiedenen Quellen zu ein und derselben Studie vorlagen. Sofern sich hieraus – aber auch aus multiplen Angaben zu einem bestimmten Punkt innerhalb der Publikation selbst – Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in Teilziel 1 und Teilziel 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt (für Teilziel 3 und 4 siehe unten). Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
- Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
- zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)*
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)*
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers *(bei randomisierten Studien)*
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Teilziele als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit

ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung. Für Querschnitts- und Kohortenstudien (Teilziel 3 und 4) gab es keine Unterscheidung in Endpunkt- und Studienebene, da in diesen Studien i. d. R. ein Endpunkt untersucht wird: In den Querschnittsstudien ist dies die diagnostische Güte und in den Kohortenstudien in der Regel eine Frakturzielgröße. In Ausnahmefällen erfolgte eine differenzierte Dokumentation in den Tabellen zum Verzerrungspotenzial.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für die Bewertungen wurden die zu beurteilenden Kriterien jeweils so formuliert, dass ein „ja“ immer einer positiven Bewertung entspricht. Generell wurden in den entsprechenden Tabellen zum Verzerrungspotenzial negative Beurteilungen („nein“, „unklar“) mit einer Fußnote versehen, in der die entsprechende Begründung dokumentiert wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zur Beantwortung der Teilfragestellungen unterschiedliche Studientypen herangezogen. Für diese Studientypen wird im Folgenden nacheinander die Einschätzung des Verzerrungspotenzials detailliert beschrieben.

4.3.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung (Concealment) der Gruppenzuteilung (mögliche Ausprägungen: adäquat / unklar)
  - Die Beschreibung der Randomisierung wurde als „unklar“ beurteilt, wenn eine Studie zwar als randomisiert beschrieben war, sich dies aber allein auf die Nennung des Begriffs beschränkte.
  - Die Beschreibung der verdeckten Zuteilung wurde mit „unklar“ bewertet, wenn Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gänzlich fehlten oder aber nur ungenau beschrieben waren.
- Verblindung von Behandler und Patient (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

- Die Bewertung der Verblindung von Behandler und Patient wurde jeweils getrennt vorgenommen und galt bei fehlender Beschreibung als „unklar“. Nur wenn aus den Publikationen explizit hervor ging, dass keine Verblindung durchgeführt wurde, wurde dieses Kriterium mit „nein“ versehen. Wurden Studien als doppel- bzw. dreifachblind beschrieben, wurde ein „(ja)“ mit entsprechender Fußnote dokumentiert.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

  - Hier wurde beurteilt, ob Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorlagen, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflussen könnte. Hierzu gehören beispielsweise die selektive Berichterstattung von statistisch signifikanten Ergebnissen vorab nicht definierter Endpunkte, Subgruppen oder eine fehlende bzw. unzureichende Darstellung der Ergebnisse für den vorab definierten primären Endpunkt. Als weitere Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung können folgende Aspekte gelten: eine unklar beschriebene Auswahl von in der Auswertung verwendeter Subgruppen, Zeitpunkten, Distanzmaßen oder statistischen Verfahren. Für diese Beurteilung wurde ein Abgleich der Angaben mehrerer Publikationen zu einer Studie oder ein Abgleich zwischen Methoden- und Ergebnisteil vorgenommen. Lagen solche Anhaltspunkte vor, wurde dieses Kriterium mit „nein“ beurteilt. Eine Beurteilung mit „unklar“ erfolgte, wenn eine Einschätzung aufgrund der verfügbaren Daten nicht zu leisten war.

  - Ein Anhaltspunkt für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung („unklar“ oder „nein“) führte unmittelbar zur Feststellung von „hohem Verzerrungspotenzial“ auf Studienebene.

- Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (mögliche Ausprägungen: ja / nein)

  - Dieses Qualitätsmerkmal wurde mit „nein“ beurteilt, wenn es weitere Anhaltspunkte gab, die einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben könnten, wie intransparenter Patientenfluss, Inkonsistenzen oder unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Intervention.

Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterhebung (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

  - Die Bewertung der Verblindung der Endpunkterhebung auf Endpunktebene erfolgte analog zur Bewertung der Verblindung von Patient und Behandler auf Studienebene.

- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips (mögliche Ausprägungen: adäquat / unklar / inadäquat)

    - Hier wurde beurteilt, ob eine wesentliche Verletzung des ITT-Prinzips („inadäquat“) vorlag. Eine wesentliche Verletzung des ITT-Prinzips wurde dann festgestellt, wenn mehr als 10 % der Studienteilnehmer nicht in der Auswertung der entsprechenden Zielgröße berücksichtigt wurden bzw. wenn sich der Anteil der nicht berücksichtigten Teilnehmer zwischen den Behandlungsgruppen um mehr als 5 % unterschied. Zur Bewertung „inadäquat“ konnte auch eine ungenaue Beschreibung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe) führen, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse nicht abschätzbar war. Diese Einschätzung erfolgte ebenfalls, wenn die in der Studie gewählte Strategie zur Berücksichtigung dieser Patienten nicht sinnvoll war (verzerrte Effekte zugunsten einer der Behandlungen). Die Bewertung „unklar“ erfolgte, wenn zur Umsetzung des ITT-Prinzips unzureichende Angaben in der Publikation vorlagen.

    - Im Rahmen der Auswertung von Wirbelkörperfrakturen wurde die Einhaltung des ITT-Prinzips als „adäquat“ erachtet, wenn die Analysepopulation aus den Personen bestand, für die mindestens eine Röntgenfolgeaufnahme vorlag und die oben beschriebenen Bedingungen erfüllt waren.

    - Die Feststellung einer wesentlichen Verletzung des ITT-Prinzips führte auf Endpunktebene unmittelbar zur Einschätzung eines „hohen Verzerrungspotenzials“.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

    - Dieses Kriterium wurde mit einem „nein“ versehen, wenn Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorlagen (siehe Beschreibung für die ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Studienebene), die das Verzerrungspotenzial eines bestimmten Endpunktes beeinflussten.

    - Da bei Verdacht auf „ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ kein Rückschluss auf die Validität und Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse gezogen werden kann, führten Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder die Bewertung dieses Aspektes als „unklar“ unmittelbar zur Feststellung eines „hohen Verzerrungspotenzials“ für den betreffenden Endpunkt.

- Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (mögliche Ausprägungen: ja / nein)

- Dieses Qualitätsmerkmal wurde mit einem „nein“ bewertet, wenn es weitere Anhaltspunkte gab, die einen Einfluss auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial haben könnten: Dies konnten sowohl unplausible als auch inkonsistente Angaben zwischen oder innerhalb von Publikationen sein sowie die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren.

4.3.2 Nicht randomisierte kontrollierte Studien

Unter Vorwegnahme eines Ergebnisses wird an dieser Stelle auf eine ausführliche Beschreibung der Bewertung von nicht randomisierten kontrollierten Studien verzichtet, da für die vorliegende Nutzenbewertung solche nicht identifiziert wurden.

4.3.3 Kohortenstudien

Kohortenstudien können je nach Fragestellung für einen recht kurzen Zeitraum oder auch für mehrere Jahre bis Jahrzehnte angelegt sein. Bei lang andauernden Kohortenstudien besteht die Möglichkeit, dass verschiedenen Messzeitpunkten unterschiedliche Auswertungspopulationen zugrunde liegen. Zudem untersuchen insbesondere lang andauernde Kohortenstudien häufig mehrere Fragestellungen, für die gegebenenfalls nicht alle eingeschlossenen Personen, sondern nur ein bestimmter, relevanter Anteil dieser Personen (Teilkohorte der Ursprungskohorte) zur Auswertung herangezogen wird. In der Qualitätsbewertung solcher Studien wurde im vorliegenden Bericht daher auch die Auswahl sowie Rekrutierung und Bildung dieser Teilkohorten dokumentiert. Auch eingebettete Fall-Kontroll-Studien (= nested case control study) sowie Case-Cohort-Studien wurden hierunter subsumiert, da sie auf der Grundlage von Kohortenstudien durchgeführt werden. Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse waren entsprechend:

- Vollständigkeit der Analysepopulation (mögliche Ausprägungen: ja / nein)
  - Beschreibung fehlender Werte (= Ausfallrate; Werte von Personen der eingeschlossenen Population, die nicht in die Auswertungen eingingen)
    - War die Beschreibung fehlender Werte mit Angaben von Gründen nachvollziehbar, erfolgte die Bewertung „ja“.
- Keine Hinweise auf Verzerrung durch fehlende Werte (mögliche Ausprägungen: ja / nein)
  - Als Richtwert für einen noch akzeptablen Anteil in der Analyse nicht berücksichtigter Werte wurden maximal 20 % angesehen. Lag der Anteil unter 20 %, führte dies zur Bewertung „ja“. Bei fehlenden Angaben erfolgte die Bewertung „nein“.
  - Eine negative Bewertung führte unmittelbar zu „hohem Verzerrungspotenzial“.

- Verblindung des Patienten gegenüber der prognostischen Information (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

    - Hierbei wurde bewertet, ob der Patient oder die Patientin Kenntnis von der prognostischen Information (dem Knochendichtemesswert) hatte, was Einfluss auf sein bzw. ihr Verhalten und damit die Zielgröße „Fraktur“ haben könnte. Fehlten hierzu entsprechende Angaben in den Publikationen, wurde dies mit „unklar“ beurteilt. Konnte aus den Angaben hingegen auf eine fehlende Verblindung geschlossen werden, erfolgte eine Bewertung mit „nein“.

    - Die Verblindung des Endpunkterhebers spielte eine untergeordnete Rolle, da die Erhebung einer klinischen Fraktur eine objektive Zielgröße ist. Sofern rein radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (ergänzende Information) zu erheben waren, wurde die Verblindung des Endpunkterhebers bewertet (Operationalisierung siehe oben).

- Gleichartige Erhebung der prognostischen Merkmale (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

    - Hier wurde einerseits eingeschätzt, ob die Messung der Knochendichte (Technik, Gerät, Messort, Messzeitpunkt) bei allen Studienteilnehmern gleichartig oder – bei unterschiedlichen Messverfahren – unabhängig von Patientencharakteristika durchgeführt wurde. Hinsichtlich des Messzeitpunkts wurde geprüft, ob die Zeitspanne zwischen Erhebung des prognostischen Merkmals und Beobachtungsbeginn in der Studienpopulation einheitlich war. Insbesondere bei Probandenpopulationen, bei denen mit einer schnellen Änderung der Knochendichte zu rechnen ist (z. B. nach Beginn einer hoch dosierten Kortikoidtherapie [104]) kann eine lange Latenzzeit zwischen Messung der Knochendichte und Beobachtungsbeginn zu verzerrten Ergebnissen führen. Es wurde ein Zeitraum von 6 Monaten als Grenzwert festgelegt. Fehlten hierzu entsprechende Informationen, erfolgte die Bewertung „unklar“. Ließ sich aus den Informationen hierzu erkennen, dass explizit keine gleichartige Erhebung durchgeführt wurde, wurde dies mit „nein“ beurteilt.

    - Die Bewertung „unklar“ bzw. „nein“ führte unmittelbar zu „hohem Verzerrungspotenzial“.

- Statistische Auswertung

    - Adäquates Verfahren (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

        - Es wurde geprüft, ob ein adäquates statistisches Verfahren zur Auswertung der Daten eingesetzt wurde. Insbesondere wurde überprüft, ob die

Gesamtanzahl von Ereignissen oder die Anzahl von Personen mit mindestens einem Ereignis mit einem jeweils adäquaten Verfahren ausgewertet wurde. Bei Anwendung eines adäquaten Verfahrens wurde dieses Kriterium mit „ja“ beurteilt, andernfalls mit „nein“. Lagen nicht genug Informationen vor, um dies eindeutig zu beurteilen, wurde ein „unklar“ vergeben.

- Eine negative Bewertung mit „unklar“ bzw. „nein“ führte unmittelbar zu „hohem Verzerrungspotenzial“.

- Adäquate Adjustierung (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

  - Die Untersuchung und Adjustierung bezüglich potenzieller Confounder im Rahmen eines multifaktoriellen Modells sind essenziell. Als relevante Kovariablen wurden „Alter“ und „Geschlecht“ angesehen und eine entsprechende Adjustierung der Ergebnisse wurde gefordert. War dies der Fall, so wurde mit „ja“ bewertet. War die Adjustierung unzureichend, wurde ein „nein“ vergeben. Bei unzureichenden Informationen wurde dieses Kriterium als „unklar“ eingestuft.

  - Eine negative Bewertung führte unmittelbar zu „hohem Verzerrungspotenzial“.

- Modellcheck (mögliche Ausprägungen: ja / unklar)

  - Es wurde bewertet, ob eine Überprüfung der Voraussetzungen und der Anpassungsgüte der eingesetzten statistischen Modelle erfolgte (z. B. Anpassungstest, grafische Verfahren, Residuenanalyse, Maße für erklärte Variabilität). Wurden entsprechende Modellchecks beschrieben, so wurde dieses Kriterium mit „ja“ bewertet, andernfalls mit „unklar“.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

  - Es wurde überprüft, ob es Anhaltspunkte für eine selektive, ergebnisgesteuerte Auswahl von in der Auswertung verwendeten Subgruppen, Zeitpunkten, Distanzmaßen oder statistischen Verfahren gab, die zu einer verzerrten Ergebnisdarstellung bzw. -interpretation führten. Lagen hierfür Anhaltspunkte vor, wurde dieses Kriterium mit „nein“ beurteilt. Eine Beurteilung mit „unklar“ erfolgte, wenn eine Einschätzung aufgrund der verfügbaren Daten nicht zu leisten war.

  - Eine Bewertung mit „unklar“ oder „nein“ führte unmittelbar zu „hohem Verzerrungspotenzial“.

- Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (mögliche Ausprägungen: ja / nein)

    - Unter diesem Kriterium wurden Aspekte subsumiert, die durch die vorangegangenen Kriterien nicht abgebildet wurden, möglicherweise aber Einfluss auf das Verzerrungspotenzial genommen haben könnten. In diesem Fall erfolgte die Beurteilung „nein“.

    - Für die eingeschlossenen populationsbezogenen Kohortenstudien wurde hierunter festgehalten, ob es sich bei der untersuchten Stichprobe um eine prädefinierte Kohorte oder aber eine nicht prädefinierte Gelegenheitsstichprobe handelte. Traten innerhalb von Mehrfachpublikationen ein und derselben Studie inkonsistente Angaben zur zugrunde liegenden Kohorte und / oder zu den ausgewerteten Personen auf, wurde dies ebenfalls unter diesem Punkt dokumentiert und mit „nein“ beurteilt.

4.3.4 Diagnostische Querschnittsstudien

Für die Bearbeitung der Fragestellung nach der diagnostischen Güte in Teilziel 3 wurden diagnostische Querschnittsstudien herangezogen. Für die Qualitätsbewertung wurde das Instrument QUADAS [103] in einer für den vorliegenden Bericht modifizierten Form verwendet. Das original QUADAS-Instrument besteht aus 14 Items (siehe Anhang I). Merkmale, die besondere Berücksichtigung finden sind: Übertragbarkeit der Testergebnisse auf die Anwendung im klinischen Alltag, Informationen zu Genauigkeit und Unabhängigkeit des Referenztests (Vergleichstests) vom Indextest (zu prüfenden Test), verblindete Interpretation der Testergebnisse sowie Darstellung uninterpretierbarer Testergebnisse und Erläuterung von Studienabbrechern. Die QUADAS-Autoren schlagen vor, dass dieses Instrument je nach Fragestellung angepasst wird. Da für die vorliegende Fragestellung nicht alle dieser Aspekte relevant sind, wurde das Instrument entsprechend modifiziert (siehe Tabelle 1). Die QUADAS-Autoren beschreiben 3 Kategorien, denen die Items zuzuordnen sind: „bias“ (= interne Validität; im vorliegenden Bericht: „Verzerrung“), „variability“ (= externe Validität; im vorliegenden Bericht: „Übertragbarkeit“) und „quality of reporting“. Tabelle 1 stellt alle 14 QUADAS-Items dar, welcher Kategorie sie von den Autoren jeweils zugeordnet werden und wie sie im vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden. QUADAS bietet keinen Summenscore zur Einschätzung der allgemeinen Qualität an. Für den vorliegenden Bericht wird eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vorgenommen und die Aspekte der Übertragbarkeit werden qualitativ dargestellt (Operationalisierung siehe unten).

In einer zweiten Übersicht (siehe Tabelle 2) folgen dann die für die vorliegende Bewertung ergänzten Kriterien zur Bewertung der Studien.

Tabelle 1: Übersicht zum QUADAS und Modifikation für den vorliegenden Bericht

Nr.	QUADAS-Item (deutsche Übersetzung)[a] *(Kursiv: nicht relevante Items für die vorliegende Bewertung)*	Kategorie gemäß QUADAS (gemäß IQWiG)	Wird im Vorbericht dargestellt[b]	Begründung für „Nein"
1	War die Bandbreite (Verteilung) der Patienten repräsentativ für die Patienten, die den Test in der Praxis erhalten werden?	Variabilität (Übertragbarkeit)	Gilt für beide Items: Ja[c]	-
2	Wurden die Auswahlkriterien klar beschrieben?	Variabilität (Übertragbarkeit)		
3	*Kann der Referenzstandard das Zielkriterium richtig abbilden / klassifizieren?*	*Bias (Verzerrung)*	*Nein*	*Die DXA gilt als Goldstandard zur Diagnostik der Osteoporose im Sinne der WHO-Definition (siehe Kapitel 1). Es wurden nur Studien eingeschlossen, deren Referenzverfahren die DXA (Messorte: Hüfte, Schenkelhals) war.*
4	Ist das Zeitintervall zwischen dem Referenzstandard und dem Indextest kurz genug, um sicher zu sein, dass sich der Endpunkt (Zielkriterium) zwischen beiden Tests nicht geändert hat?	Bias (Verzerrung)	Ja (Verzerrungspotenzial unter „Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest")	-
5	*Wurde die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl der Stichprobe mit einem diagnostischen Referenzstandard verifiziert?*	*Bias (Verzerrung)*	*Nein*	*Einschlusskriterium der Studien in die vorliegende Bewertung war, dass alle Patienten oder Patientinnen mit dem Goldstandard / Referenztest untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.1.6, Kriterium V3).*

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht zum QUADAS und Modifikation für den vorliegenden Bericht (Fortsetzung)

Nr.	**QUADAS-Item (deutsche Übersetzung)**[a] *(Kursiv: nicht relevante Items für die vorliegende Bewertung)*	**Kategorie gemäß QUADAS (gemäß IQWiG)**	**Wird im Vorbericht dargestellt**[b]	**Begründung für „Nein"**
6	*Haben alle Patienten den Referenzstandard erhalten, unabhängig von dem Ergebnis des Indextests?*	*Bias (Verzerrung)*	*Nein*	*Einschlusskriterium der Studien in die vorliegende Bewertung war, dass alle Patienten oder Patientinnen mit dem Goldstandard / Referenztest untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.1.6, Kriterium V3)*
7	*War der Referenzstandard unabhängig vom zu bewertenden Diagnoseverfahren (d. h. der Indextest war nicht Teil des Referenzstandards)?*	*Bias (Verzerrung)*	*Nein*	*Referenzstandard (DXA) und Indextests werden für die vorliegende Fragestellung mit verschiedenen Techniken und verschiedenen Geräten durchgeführt. Daher kann der Indextest nicht Teil des Referenztests sein.*
8	Wurde die Durchführung des Indextests ausreichend detailliert beschrieben, um eine Wiederholung zu ermöglichen?	„Quality of Reporting" (Übertragbarkeit)	Ja[c]	-
9	Wurde die Durchführung des Referenzstandards ausreichend detailliert beschrieben, um eine Wiederholung zu ermöglichen?	„Quality of Reporting" (Übertragbarkeit)	Ja[c]	-
10	Wurden die Ergebnisse des Indextests ohne Kenntnis der Ergebnisse des Referenzstandards interpretiert?	Bias (Verzerrung)	Gilt für beide Items: Ja (Verzerrungspotenzial unter „Verblindung") *(Nein für automatisierte, apparative Messungen)*	*Die Knochendichtemessung wird meist mit vollautomatischen Geräten durchgeführt (z. B. DXA oder Ultraschall). Diese Geräte geben Werte aus, die abgelesen werden. Wurden in einer Studie nur vollautomatische Geräte eingesetzt, entfiel die Bewertung des Items.*
11	Wurden die Ergebnisse des Referenztests ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextets interpretiert?	Bias (Verzerrung)		

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht zum QUADAS und Modifikation für den vorliegenden Bericht (Fortsetzung)

Nr.	**QUADAS-Item (deutsche Übersetzung)**[a] *(Kursiv: nicht relevante Items für die vorliegende Bewertung)*	**Kategorie gemäß QUADAS (gemäß IQWiG)**	**Wird im Vorbericht dargestellt**[b]	**Begründung für „Nein"**
12	Waren bei der Interpretation der Ergebnisse die gleichen klinischen Daten verfügbar wie sie in der Praxis verfügbar wären?	Bias (Übertragbarkeit)[d]	Ja (Verfügbarkeit klinischer Daten) *(Nein für voll automatisierte, apparative Messungen und klinische Scores[e])*	*Siehe Fragen 10 und 11*
13	Wurden uninterpretierbare bzw. unbestimmte Testergebnisse berichtet?	„Quality of Reporting" (Verzerrung)	Gilt für beide Items: Ja (Verzerrungspotenzial unter „Fehlende Werte")	-
14	Wurden Studienabbrecher beschrieben?	Bias (Verzerrung)		

a: Englische Originalfragen finden sich in Anhang I.
b: Operationalisierung siehe im Anschluss an diese Übersicht.
c: Qualitative Darstellung zur Übertragbarkeit unter „Generalisierbarkeit".
d: Hier wurde von der Einschätzung „Bias" abgewichen, da dieses Item für die Beurteilung der Übertragbarkeit notwendig ist.
e: Klinische Scores beinhalten die Erhebung klinischer Daten.

Fragen, die zusätzlich in den modifizierten Fragenkatalog aufgenommen wurden, dienten zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Tabelle 2: Ergänzte Fragen für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von diagnostischen Querschnittsstudien durch das IQWiG

Frage	**Wird im Bericht dargestellt unter …**
Bezogen auf Frage 13 des QUADAS: Wurden uninterpretierbare bzw. indifferente Testergebnisse berichtet? Falls ja: Wurden diese in die Auswertung einbezogen?	Verzerrungspotenzial (Kriterium „keine fehlenden Werte")
Liegen Dateninkonsistenzen vor?	Verzerrungspotenzial (subsumiert unter dem Kriterium „keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen")
Gibt es Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung?	Verzerrungspotenzial (Kriterium „ergebnisunabhängige Berichterstattung")
Gibt es sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen?	Verzerrungspotenzial (Kriterium „keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen")

Die Bewertungen der Fragen des modifizierten Fragenkatalogs wurden gemäß den von Whiting et al. [103] vorgeschlagenen Ausprägungen (ja / unklar / nein) vorgenommen.

Im Folgenden werden die Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse und ihre Operationalisierung beschrieben.

- Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

    - Die Knochendichte verändert sich im zeitlichen Verlauf eher langsam (über mehrere Monate bzw. Jahre) (siehe Kapitel 1). Daher ist es unerheblich, wenn zwischen Durchführung von Index- und Referenztest wenige Wochen liegen. Als ein langer und damit kritischer Zeitraum zwischen der Durchführung zweier Tests werden mehr als 6 Monate angesehen (siehe hierzu auch „Gleichartige Erhebung prognostischer Merkmale", Abschnitt 4.3.3 zu Kohortenstudien).

    - Die Bewertung mit „ja" erfolgte, wenn der Zeitraum zwischen der Durchführung von Index- und Referenztest nicht mehr als 6 Monate betrug. Mit „(ja)" wurde dieses Kriterium versehen, wenn ausschließlich der Begriff „cross-sectional" genannt war, ohne weitere Anhaltspunkte dafür, dass der Zeitraum von 6 Monaten überschritten wurde und auch, wenn aufgrund der Durchführung der Studie bzw. des Tests vermutet werden konnte, dass Daten gleichzeitig erhoben worden waren (wie bspw. bei Sekundäranalysen). Dies führte nicht zu einer negativen Beeinflussung des Verzerrungspotenzials. Sowohl fehlende Angaben zum Zeit-

raum als auch die fehlende Nennung des Begriffs „cross-sectional“ führte zur Beurteilung „unklar“. Ging aus der Beschreibung der Studie hervor, dass der Zeitraum zwischen der Durchführung von Index- und Referenztest von 6 Monaten überschritten war, führte dies zur Beurteilung „nein“.

- Kein Einfluss fehlender Werte (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

  - Personen, die zwar zunächst in die Studie eingeschlossen worden waren, aber aus Gründen, die nicht direkt mit dem Messverfahren zusammenhingen (wie anatomische Voraussetzungen), und vor Durchführung beider Messverfahren aktiv ausgeschlossen wurden, wurden in der vorliegenden Bewertung nicht der eingeschlossenen Population zugerechnet.

  - Von der Analyse ausgeschlossene Werte können zu Verzerrungen des Ergebnisses führen, wenn eine Verbindung zum wahren Krankheitsstatus besteht [103]. Der Einfluss fehlender Werte wurde als „unklar“ bewertet, wenn entweder die Angabe zur Anzahl der eingeschlossenen oder aber die Anzahl der ausgewerteten Probanden fehlte. Betrug der Anteil der aus der Analyse ausgeschlossenen Werte mehr als 10 % und konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Gründe mit dem wahren Krankheitsstatus zusammenhingen, führte dies zur Beurteilung „nein“.

- Verblindung (mögliche Ausprägungen: (ja / unklar / nein)

  - Hierbei wurde für Messmethoden, die einen Interpretationsspielraum aufweisen, bewertet, ob die Interpretation des Ergebnisses von Referenz- bzw. Indextest jeweils ohne Kenntnis des Ergebnisses des jeweils anderen Tests durchgeführt wurde. Fehlten hierzu entsprechende Angaben in den Publikationen, wurde dies mit „unklar“ beurteilt. Konnte aus den Angaben hingegen auf eine fehlende Verblindung geschlossen werden, erfolgte eine Bewertung mit „nein“. Für voll automatisierte apparative Messmethoden entfiel die Bewertung dieses Kriteriums.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

  - Bei diagnostischen Querschnittsstudien ist genau zu unterscheiden, in welcher Situation von Anhaltspunkten für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bzw. von verzerrten Ergebnissen ausgegangen werden kann. Für die Bewertung von Ergebnissen zu Testverfahren mit unterschiedlichen Trennwerten wurde folgendes Vorgehen festgelegt: Wurden die untersuchten Trennwerte vorab als zu untersuchend definiert bzw. bereits in anderen Studien ermittelte Trennwerte validiert, erfolgte die Bewertung „ja“. Wurden außer vorab definierten bzw. validierten Trennwerten weitere, daran angrenzende Trennwerte untersucht (z. B. als Sensitivitätsanalyse), erfolgte die Bewertung „ja“. Bei der gleichwertigen Untersuchung mehrerer äquidistanter Trennwerte innerhalb eines breiten Intervalls

erfolgte ebenfalls die Bewertung „ja“. Wurde der Trennwert basierend auf einem „Optimalitätskriterium“ definiert (z. B. Receiver Operating Characteristics [ROC]-Analyse oder vorgegebene Mindestgröße von Gütekriterien), erfolgte die Angabe „nein“. In solchen Situationen geschieht die Ableitung des Trennwertes in Kenntnis der Ergebnisse (Testgüte). Bei einem derartigen Vorgehen handelt es sich bei den Studienergebnissen nicht um eine Zufallsstichprobe, und es ist von einer Verzerrung der Schätzung der Testgüte für den betrachteten Trennwert auszugehen. Derartige Untersuchungen müssen als ein hypothesengenerierendes Vorgehen betrachtet werden [105,106]. Die Untersuchung eines Trennwerts ohne nachvollziehbare Begründung führte zu der Bewertung „nein“. Die Bewertung wurde in Klammern gesetzt, falls sie nur für die Mehrheit der untersuchten Trennwerte einer Studie galt. Wurden die Trennwerte zur Hälfte positiv und zur anderen Hälfte negativ bewertet, war die Gesamtbewertung negativ.

- Ergebnisse aus Entwicklungskohorten, auch wenn dies nicht immer explizit benannt ist, wurden ausschließlich deskriptiv dargestellt und nur vorsichtig interpretiert. Gab es zusätzlich eine Validierungskohorte, so wurden ausschließlich diese Daten dargestellt und berücksichtigt.

- Ein Anhaltspunkt für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung führte unmittelbar zu „hohem Verzerrungspotenzial“.

- Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (mögliche Ausprägungen: ja / unklar / nein)

  - Hier wurde grundsätzlich gemäß der Operationalisierung im Rahmen von RCTs vorgegangen.

Für die Übertragbarkeit wurden in Anlehnung an QUADAS die nachfolgend beschriebenen Kriterien eingeschätzt.

- Generalisierbarkeit

  - Ausschlaggebend für die Einschätzung der Generalisierbarkeit waren die Angaben zum Rekrutierungsprozess, zu den Baselinedaten bzw. die Beschreibung der untersuchten Studienpopulation. Fehlten entsprechende Angaben, wurde die Generalisierbarkeit als „unklar“ bewertet.

- Replizierbarkeit

  - Zur Einschätzung der Replizierbarkeit von Referenzstandard und Indextest sind Angaben sowohl über die herangezogenen Referenzkollektive als auch zu den eingesetzten Gerätetypen bzw. Herstellern notwendig. Fehlten diese Angaben für beide Tests oder wurden sie für ein Verfahren nur unvollständig berichtet, blieb

die Replizierbarkeit „unklar“. In einer Fußnote wurde jeweils dokumentiert, ob die Angaben bezüglich des Referenzverfahrens oder des Indextestes fehlten. Bei Heranziehen eines inadäquaten Referenzkollektivs wurde die Replizierbarkeit mit „nein“ bewertet.

- Verfügbarkeit identischer klinischer Informationen (entsprechend klinischer Praxis) bei Interpretation des Testergebnisses

  - Hierbei wurde bewertet, ob die Testergebnisse in Kenntnis identischer klinischer Informationen über den jeweiligen Patienten interpretiert wurden oder nicht. Ging dies aus den Publikationen nicht hervor, führte dies zur Bewertung „unklar“. Die Bewertung dieses Kriteriums entfiel für voll automatisierte apparative Messmethoden oder Verfahren, bei denen zur Diagnosestellung das Vorliegen klinischer Daten keine Rolle spielt. Sie entfiel auch für Methoden, die die Erhebung klinischer Daten beinhalten. Das Kriterium gilt ausschließlich für Messmethoden, die einen Interpretationsspielraum haben.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen der eingeschlossenen Studien wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Als zentrale Studiencharakteristika wurden zunächst Angaben zu den untersuchten Stichproben, Zentren und den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Zielkriterien zusammen getragen. Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Therapiestudien mit besonderem Augenmerk auf die Knochendichte dokumentiert. Die Basisdaten der eingeschlossenen Populationen sowie die Interventionsbeschreibungen und Durchführungen von Referenztests (ggf. Goldstandard) sowie Indextests wurden detailliert in Tabellen dargestellt. Außerdem wurden Angaben zu den entsprechenden Referenzkollektiven, zu den eingesetzten Messgeräten sowie den Messorten und, aus den eingeschlossenen Querschnitts- und Prognosestudien, die Informationen zur Rekrutierung extrahiert. Weiterhin wurden Daten zu eingeschlossenen und ausgewerteten Personen, sofern angegeben, dargestellt. Für die analysierten Querschnitts- und Prognosestudien bezogen sich diese Angaben auf die Analysepopulation und nicht auf die Ursprungskohorte. Der Bewertung der Ergebnissicherheit schloss sich für alle Studien die Beschreibung des Verzerrungspotenzials an. Aus den eingeschlossenen Studien wurden jeweils die Daten bezüglich der Zielgrößen gemäß Abschnitt 4.1.3 extrahiert und in Ergebnistabellen zusammengefasst.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Unter folgenden Umständen wurden Ergebnisse zu einem Zielkriterium nicht dargestellt und somit nicht in die Bewertung einbezogen: Dies traf zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen i. d. R. nicht in die Bewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [107]. Die Festlegung der Grenze auf 30 % kann daher als vergleichsweise liberal angesehen werden.

Im Folgenden werden die für die einzelnen Teilziele relevanten Besonderheiten beschrieben:

Teilziel 1

Lag der Anteil von Personen mit Vorfrakturen in einer Studienpopulation über 20 %, wurden lediglich die in stratifizierten Auswertungen berichteten Ergebnisse für die Subpopulation ohne Vorfrakturen extrahiert. Daten zu unerwünschten Ereignissen oder Abbruchgründen wurden in den Studien allerdings häufig nur für die Gesamtgruppe berichtet. Diese Informationen wurden in kursiver Schrift in den Ergebnistabellen dargestellt und mit entsprechenden Fußnoten versehen und trotzdem in die Schadensbewertung einbezogen, da unklar ist, ob der Vorfrakturstatus einen Einfluss auf die Art, Schwere und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen hat. Dieses Vorgehen sollte das Übersehen von wesentlichen Ereignissen, die potenziell im Zusammenhang mit bestimmten Wirkstoffen auftreten können, verhindern.

Im Rahmen der Ergebnisdarstellung der Studien zu Teilziel 1a und 1b wurden grundsätzlich statistische Signifikanzaussagen, p-Werte und Konfidenzintervalle aus den Publikationen extrahiert. Falls keine solche Angabe in der Publikation vorhanden war, wurde sie – wenn möglich – selbst berechnet. Zur Berechnung der p-Werte wurde für den Vergleich zweier unabhängiger Raten bei einer Gesamtfallzahl von höchstens 1000 der unbedingte exakte Test mit der Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium („CSZ-Methode“ nach [108]), andernfalls der exakte Fisher-Test verwendet.

Teilziel 2

Es wurden keine Studien identifiziert.

Teilziel 3

Definition der erforderlichen Testgüte eines Indextests

Zur Bewertung des Stellenwerts alternativer Messmethoden (Indextests) zur Feststellung einer Osteoporose im Vergleich zur Referenzmethode DXA ist vorab eine Grenze für die erforderliche Testgüte des Indextests festzulegen (als Grundlage für die Mindestanforderung an einen Indextest, siehe Abschnitt 4.4.6.2 und auch Abschnitt 4.4.7.2 zu Linked Evidence: Osteodensitometrie). Dafür wurden folgende Überlegungen angestellt: Da die DXA als Goldstandard angesehen wird, kann der Indextest ihr gegenüber definitionsgemäß niemals besser abschneiden. Im besten Falle wird die Testgüte des Indextests als identisch angesehen, nämlich dann, wenn Sensitivität und Spezifität jeweils 100 % betragen. Daher ist jeder statistische Test, der den Indextest mit dem Referenztest vergleicht, als einseitige Fragestellung anzusehen. Bei der Interpretation der Werte von Sensitivität und Spezifität stellt sich die Frage, welche Schwelle von einem Indextest mindestens erreicht werden muss, um noch als ausreichend gut angesehen zu werden. Einen Anhaltspunkt dazu liefern Deeks & Altman 2004 [109], die sich auf Jaeschke et al. [110] berufen: Dort werden Likelihood Ratios von > 10 bzw. $< 0{,}1$ als „strong evidence“ angesehen, um Diagnosen ein- bzw. auszuschließen. Unter der Annahme, dass Sensitivität und Spezifität gleich groß sind, lassen sich entsprechende Grenzen für die Sensitivität und Spezifität berechnen; diese betragen jeweils 91 %. Um die Variabilität der Schätzungen zu berücksichtigen, ist es jedoch sinnvoll, einseitige Konfidenzintervalle zu betrachten und deren untere Grenze mit einem geeigneten Grenzwert zu vergleichen. Für eine hypothetische Studie mit einer für Diagnosestudien typischen Probandenzahl von 100 kranken bzw. gesunden Personen würde ein Punktschätzer (für Sensitivität oder Spezifität) von 91 % eine zugehörige untere Konfidenzintervallgrenze von 0,85 implizieren. Demzufolge wird von einer ausreichend hohen Testgüte eines Indextests ausgegangen (d. h. der Indextest identifiziert weitgehend dieselben Personen wie der Referenztest), wenn die untere Grenze des einseitigen Konfidenzintervalls für Sensitivität und Spezifität einen Schwellenwert von 85 % erreicht (siehe auch Abschnitt 4.4.6.2).

Für eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse wurden die Punktschätzer der Testgütekriterien in Form von Forest Plots dargestellt. Diese Abbildungen dienen zunächst nur der grafischen Präsentation und stellen keine metaanalytischen Zusammenfassungen dar. Die Durchführung von Meta-Analysen ist in Abschnitt 4.4.3 beschrieben.

Teilziel 4

Für Teilziel 4 wurden die Studienergebnisse entsprechend der jeweiligen Art der statistischen Auswertung dargestellt (eine Tabelle pro Auswertungsart). Die Tabellen wurden hierarchisch, gemäß der Aussagekraft der Auswertungsarten, geordnet. Ergebnisse aus adjustierten Analysen wurden dabei als höherrangig eingestuft. Waren Gruppenvergleiche in den Publikationen nicht berichtet, wurden diese – sofern möglich – nachträglich selbst berechnet.

In Kohortenstudien werden oft mehrere Analysen zur Prüfung unterschiedlicher Hypothesen zu verschiedenen Zeitpunkten und an verschiedenen Subgruppen durchgeführt. Diese in der Regel in separaten Publikationen berichteten Auswertungen können von heterogener methodischer Qualität sein, was sich in unterschiedlichen Verzerrungspotenzialen der Ergebnisse widerspiegeln kann. Für diesen Studientyp wurden daher die Ergebnisse jeder Publikation (= Auswertung) einzeln dargestellt und auch das Verzerrungspotenzial auf der Ebene der Auswertung eingeschätzt.

4.4.3 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des IQWiG.

Teilziel 1

Für die Berechnung von Meta-Analysen wurden standardmäßig Modelle mit zufälligen Effekten verwendet. Bei zu hoher Heterogenität ($p \leq 0,2$) wurde der gepoolte Effekt-Schätzer nicht dargestellt.

Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse der Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet.

Für Teilziel 1a waren keine Meta-Analysen möglich, da in den eingeschlossenen Studien unterschiedliche Behandlungsverfahren eingesetzt wurden und außerdem keine Daten zu den gleichen Endpunkten berichtet wurden.

Da in den Publikationen zu den Therapiestudien (Teilziel 1b) fast ausschließlich relative Risiken bzw. relative Hazards berichtet werden, wurde als Effektmaß für Meta-Analysen standardmäßig das relative Risiko eingesetzt. Bei sehr kleinen Fallzahlen wurde das Peto Odds Ratio verwendet.

Wurde für binäre Variablen in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde die Studie im Rahmen der Meta-Analyse nicht ausgewertet. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der

zugrunde liegenden 4-Felder-Tafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

Teilziel 2

Es wurden keine Studien identifiziert.

Teilziel 3

Voraussetzung für die Zusammenfassung der Ergebnisse aus diagnostischen Querschnittsstudien war, dass in den Studien der gleiche Referenztest mit vergleichbarer Referenzpopulation, der gleiche Indextest sowie identische Schwellen- / bzw. Trennwerte eingesetzt wurden.

Bei der Zusammenfassung von Ergebnissen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Zunächst wurde ein Homogenitätstests jeweils für Sensitivität und Spezifität durchgeführt. Hierzu wurde jeweils eine 2 x k-Tafel aufgestellt (k: Anzahl der Studien), für die dann klassische Homogenitätstests gerechnet werden können (Chi^2-Test bzw. exakter Test nach Chan) [111]. Auf vorliegende Heterogenität wurde geschlossen, wenn mindestens einer der resultierenden p-Werte für Sensitivität und Spezifität kleiner als 0,1 war. Dies entspricht in etwa einem globalen Testniveau von 0,2, das standardmäßig auch bei Heterogenitätstests im Rahmen von Meta-Analysen verwendet wird (vgl. Ausführungen zu Teilziel 1 weiter oben). In einem solchen Fall wurden die Studien nicht gepoolt. Bei fehlenden Anzeichen für Heterogenität wurden die Zellenwerte der 4-Felder-Tafeln der Einzelstudien aufaddiert, um so eine gepoolte 4-Felder-Tafel zu erhalten [111]. Hieraus wurden Sensitivität und Spezifität mit zugehörigen Konfidenzintervallen für die gepoolten Daten berechnet und dann im Ergebnisteil dargestellt, wenn die Mindestanforderung (untere Grenze des 95 %- Konfidenzintervalls von Sensitivität und Spezifität $\geq$ 85 %) erfüllt war (Bedingungen zur Erfüllung der Mindestanforderung, siehe Abschnitt 4.4.6.2).

Teilziel 4

Aufgrund einer heterogenen Studienlage wurde auf metaanalytischen Zusammenfassungen der Ergebnisse verzichtet. Die Heterogenität basierte auf Unterschieden hinsichtlich Messorte, erhobene Frakturarten oder Beobachtungszeiträume. Darüber hinaus lag häufig eine unzureichende Studienzahl vor.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen im Berichtsplan insbesondere für Studien unterschiedlicher Ergebnissicherheit festgelegt (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anzahl der in die Meta-Analysen (Teilziel 1) eingeschlossenen Studien (maximal 2) erlaubte keine Durchführung von Sensitivitätsanalysen.

Auch außerhalb von Meta-Analysen ergab sich im vorliegenden Bericht keine Notwendigkeit einer Sensitivitätsanalyse.

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen (Teilziele 1 und 2):

- Geschlecht
- Alter
- Osteoporosetyp (primär, sekundär, Art der sekundären Osteoporose)

Zudem sollten für den Fall eines auffälligen Heterogenitätstests ($p \leq 0,2$) in einer Meta-Analyse gegebenenfalls Subgruppenanalysen für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden.

Die Subgruppenanalysen für die oben genannten Merkmale waren für den vorliegenden Bericht aufgrund der geringen Anzahl der in die Meta-Analysen eingeschlossenen Studien (maximal 2) nicht möglich.

Für den Nachweis unterschiedlicher Effekte in Subgruppen ist die statistische Signifikanz basierend auf einem geeigneten Homogenitäts- bzw. Interaktionstest Voraussetzung. Lag keine statistische Signifikanz ($p < 0,2$) vor, wurden die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nicht getrennt interpretiert und ausschließlich deskriptiv dargestellt.

4.4.6 Generierung von zusammenfassenden Aussagen bzw. Schlussfolgerungen

4.4.6.1 Teilziel 1 und 2: Nutzen / Schaden

In den Methoden 3.0 des IQWiG [112] ist für RCTs ausführlich beschrieben, welche bewertenden Aussagen medizinischer Maßnahmen bezüglich ihrer Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte in ihrem (Zusatz-)Nutzen und Schaden getroffen werden können und welche Voraussetzungen für einen Beleg für einen Nutzen bzw. Schaden erfüllt sein müssen.

4.4.6.2 Teilziel 3: Diagnostische Güte

Als Mindestanforderung für den Nachweis eines Nutzens eines untersuchten Testverfahrens ist eine ausreichende Testgüte zu fordern. Die Mindestanforderung gilt als erfüllt, falls – basierend auf der für den vorliegenden Bericht definierten Bedingung, dass die untere Grenze

des einseitigen Konfidenzintervalls für Sensitivität und Spezifität jeweils 85 % überschreiten muss (siehe Abschnitt 4.4.2) – eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- Die Ergebnisse basieren auf einer gepoolten Analyse, die mindestens 2 Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial enthält.
- Die Ergebnisse basieren auf mindestens 2 einzelnen Studien mit jeweils niedrigem Verzerrungspotenzial und es liegen keine widersprüchlichen Ergebnisse von anderen ergebnissicheren Studien vor.

4.4.6.3 Teilziel 4: Statistischer Zusammenhang

Für Teilziel 4 können Aussagen bezüglich eines statistischen Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturrisiko bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose bzw. bei Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose abgeleitet werden. Um einen Beleg für einen statistischen Zusammenhang ableiten zu können, müssen allerdings bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Diese wurden an die in den Methoden 3.0 [112] des IQWiG formulierten Voraussetzungen für die Ableitung eines Nutzenbelegs aus der Untersuchung von RCTs und an GRADE [113] angelehnt. Die Voraussetzungen wurden folgendermaßen definiert: Für mindestens 2 Studien (impliziert voneinander unabhängige Kohorten) lagen konsistente, statistisch signifikante Ergebnisse mit jeweils niedrigem Verzerrungspotenzial vor[2] oder eine Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial lieferte für relative Effektmaße einen Wert > 5[3]. Auch hierbei waren höhere Effektstärken als positiv zu bewerten, weil damit gezeigt wird, dass die Vorhersagekraft der Messmethode stärker ist. Außerdem werden die Ergebnisse nicht durch vergleichbare, ergebnissichere Studien infrage gestellt[2]. Andernfalls kann lediglich ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang abgeleitet werden.

4.4.7 Linked Evidence

4.4.7.1 Generelles Konzept

Zur vollständigen Bewertung diagnostischer Verfahren (Indextest) gehört die Bewertung der aus dem Testergebnis resultierenden (therapeutischen) Konsequenzen bis hin zum Patientennutzen. Das setzt ein kontrolliertes Studiendesign voraus, welches eine Behandlungsstrategie, bestehend aus einem diagnostischen Test und der daraus resultierenden Konsequenz, prüft [2,96]. Die Studienteilnehmer des Kontrollarms erhalten dabei eine Strategie ohne diagnostischen Test (= direkte Evidenz). Untersucht werden patientenrelevante Endpunkte. Bei direkter Evidenz kann der Effekt eines diagnostischen Tests „direkt“ aus der Studie abgeleitet werden. Stehen diese Informationen nicht zur Verfügung, wird versucht,

[2] Angelehnt an die in den Methoden 3.0 des IQWiG formulierten Anforderungen an einen Beleg für einen Nutzen auf Basis von RCT.
[3] Angelehnt an GRADE.

Informationen aus diagnostischen Querschnittsstudien mit denen aus kontrollierten Therapiestudien zum Patientennutzen zusammenzuführen („zu verlinken“), um hieraus eine Aussage zum Nutzen eines diagnostischen Verfahrens ableiten zu können. Durch die Anwendung des „Linked-Evidence-Ansatzes“ können ggf. „indirekt“ Hinweise auf den Nutzen einer diagnostischen Maßnahme abgeleitet werden (vgl. Abbildung 1). Das Konzept der Linked Evidence setzt voraus, dass es einen etablierten Referenzstandard zur Feststellung einer Erkrankung gibt [114,115]. Außerdem muss durch Therapiestudien mit ausreichender Ergebnissicherheit bei Personen, die durch den Referenztest identifiziert wurden, ein Nutzen der Behandlung ableitbar sein. Außerdem muss die Annahme gelten, dass testnegative Personen keinen Nutzen von einer Behandlung haben bzw. der Schaden einer Nicht-behandlung den potenziellen Nutzen für testpositive Personen nicht überwiegt.Wenn nun der Nutzen eines diagnostischen Verfahrens (Indextest) untersucht werden soll, kann die diagnostische Güte des Indextests im Vergleich zum Referenzstandard anhand diagnostischer Querschnittsstudien ermitteln werden. Wird die diagnostische Güte des Indextests als ausreichend gut befunden und sind die Populationen und Rahmenbedingungen der Querschnittsstudien mit denen der Therapiestudien vergleichbar, lassen sich die Ergebnisse der Therapie- und Querschnittsstudien zusammenführen. Das bedeutet, dass die aus den Therapiestudien resultierende Aussage auf den Indextest übertragen wird. Liegt keine direkte Evidenz nach Fryback et al. (Stufen 4 bis 6) oder Köbberling et. al (Phase 4) [2,96] vor, können keine Aussagen über Schäden durch den Indextest und Folgen für testnegative Personen gemacht werden. Weiterhin bleibt der Nutzen bzw. Schaden einer Versorgungsstrategie ohne Indextest unklar.

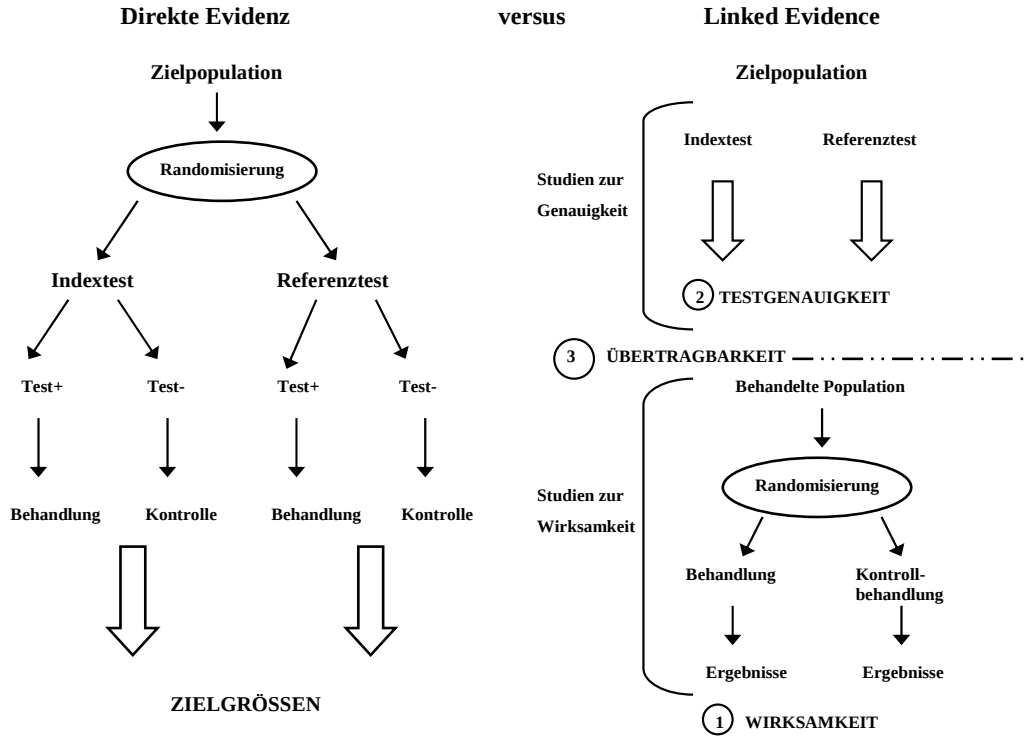


Abbildung 1: Direkte Evidenz versus „Linked Evidence“. Übersetzt nach: [114]

Zur Anwendung der Linked Evidence sollten folgende Rahmenbedingungen erfüllt sein:

1) Der Nutzen der Intervention muss in ergebnissicheren Studien belegt sein.

2) Die diagnostische Güte eines Indextests im Vergleich zu einem Referenzstandard muss in ergebnissicheren Studien belegt sein. Im günstigsten Fall existiert ein etablierter Goldstandard, der die Patienten identifiziert, die von der Intervention profitieren.

3) Die Populationen und Rahmenbedingungen der Querschnitts- und Therapiestudien müssen vergleichbar sein:

    a) Krankheitsspezifische Vergleichbarkeit: Ein Indextest muss Patienten mit den gleichen Krankheitsbedingungen (z. B. Schweregrad, Erkrankungsstadium) erfassen, die durch die Intervention erfolgreich behandelt werden können. Verglichen werden die Patienten mit positivem Testergebnis mit der Studienpopulation der Therapiestudie.

    b) Patientenspezifische Vergleichbarkeit: Die Population, an der der Indextest durchgeführt wurde, muss mit der Population vergleichbar sein, an der die Intervention geprüft wurde (z. B. hinsichtlich Alter, Setting, Komorbiditäten). Verglichen werden die Studienpopulationen der Querschnittsstudie und die der Therapiestudie.

4.4.7.2 Linked Evidence: Osteodensitometrie

Für Personen, die mittels Knochendichtemessung als behandlungsbedürftig identifiziert wurden, musste aus randomisierten kontrollierten Therapiestudien mit ausreichender Ergebnissicherheit ein Nutzen abgeleitet werden können (Teilziel 1b). In Teilziel 3 wurde untersucht, ob diagnostische Verfahren (Indextests) verfügbar sind, mithilfe derer sich die gleichen Personen identifizieren lassen, für die in den oben genannten Therapiestudien ein patientenrelevanter Nutzen nachgewiesen wurde. Hierzu wurden Querschnittsstudien analysiert, in denen die diagnostischen Gütekriterien von Testverfahren (Indextests) gegen die in den Therapiestudien verwendeten Referenztests geprüft wurden. Im Idealfall entsprach der Referenztest dem Goldstandardverfahren zur Diagnose einer Osteoporose nach den Kriterien der WHO (DXA). Würde die Testgüte als „ausreichend“ gut befunden werden (siehe Abschnitt 4.4.2 „Definition der erforderlichen Testgüte eines Indextests“ und Abschnitt 4.4.6.2) und wären die testpositiven Population sowie die Rahmenbedingungen der Querschnittsstudien mit denen der Therapiestudien vergleichbar, könnten die Ergebnisse der Therapie- und Querschnittsstudien „verlinkt“ werden. Das bedeutet, dass die Nutzenaussage, abgeleitet aus den Therapiestudien, auf den Indextest übertragen wird in dem Sinne, dass die als testpositiv erkannten Personen höchstwahrscheinlich auch von einer Therapie profitieren werden.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Laufe der Erstellung des Vorberichts ergab sich eine inhaltliche Anpassung im Vergleich zum Berichtsplan (siehe unten). Weitere Änderungen waren rein redaktionell oder betrafen Anpassungen der Darstellung von Ergebnissen.

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Inhaltliche Anpassung

Für den vorliegenden Bericht war zunächst geplant, neben der diagnostischen Güte auch explizit die prognostische Güte von Indexverfahren im Vergleich zum Goldstandard, der zentralen DXA, zu untersuchen. Auf eine gesonderte Untersuchung der prognostischen Güte wurde verzichtet, da für den vorliegenden Bericht, der dem Prinzip der sogenannten Linked Evidence folgt, die Frage nach der prognostischen Güte mit der Untersuchung der diagnostischen Güte beantwortet wird. Eine Untersuchung der prognostischen Güte eines Indextests im Vergleich zur zentralen DXA ist ohne Kenntnis der diagnostischen Güte des Indextests für die vorliegende Fragestellung nicht hilfreich. Denn ohne dieses Wissen bleibt unklar, ob der Indextest andere Personen als krank identifiziert als der Referenztest.

Redaktionelle Änderungen oder Anpassungen der Darstellung ohne inhaltliche Konsequenzen

Im Hintergrund (Kapitel 1) wurde die Beschreibung der Therapiemöglichkeiten angepasst: So wurde im Berichtsplan (Version 2.0) [116] als Behandlungsoption noch Nandrolondecaonat genannt. Da dieser Wirkstoff in Deutschland allerdings keine Zulassung hat, wurde dies im Hintergrund des vorliegenden Berichts geändert. Außerdem wurde die Aufzählung zugelassener Medikamente um die Beschreibung der Wirkmechanismen ergänzt, sodass die im Ergebnisteil beschriebenen Wirkungen für den Leser besser nachvollziehbar werden. Ebenfalls ergänzt wurde die Beschreibung der radiografischen Absorptiometrie und der Risikoscores. Angaben zur Epidemiologie wurden durch aktuellere Zahlen ersetzt.

Im Abschnitt 4.1.1 wurde beschrieben und begründet, welche ethnische Population für die vorliegende Bewertung relevant ist. Unterschiede wurden im Berichtsplan unter anderem zwischen sogenannten spanischstämmigen und kaukasischen Populationen beschrieben. Tatsächlich war hier nicht „spanischstämmig“, sondern „hispanischstämmig“ gemeint [91]. Spanier gingen durchaus in die Bewertung ein. Aus diesem Grund wurde die Formulierung angepasst.

Hinsichtlich der Zielgröße „Inzidenz von Frakturen“ wurden im Berichtsplan 2.0 für die Teilziele 1, 2 und 4 mehrere Frakturarten genannt, die im vorliegenden Bericht untersucht werden sollten. Bei Sichtung der Studien für Teilziel 1b zeigte sich, dass dort entweder eine andere Terminologie verwendet wurde oder auch andere weitere Frakturarten dokumentiert wurden. Der Begriff „andere periphere Frakturen“ aus dem Berichtsplan 2.0 findet sich im vorliegenden Bericht nicht. Der Grund hierfür ist, dass eine Vielzahl an Frakturtypen und -kombinationen in den Studien berichtet wurde, die im vorliegenden Bericht unter dem Begriff „klinisch manifeste Frakturen“ gefasst wurden. Hierunter finden sich auch „andere periphere Frakturen“. Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde im vorliegenden Bericht in Teilziel 1b nicht gesondert aufgenommen. Die Daten zur Mortalität wurden im Rahmen der Darstellung von Gründen für den Studienabbruch dargestellt. Hinsichtlich Teilziel 4 erfolgte die Darstellung der Ergebnisse nicht sortiert nach Frakturart, sondern nach Analyseart. Die Ergebnisdarstellung war dadurch übersichtlicher zu gestalten. Im Rahmen dieser Darstellung finden sich alle klinisch manifesten osteoporosetypischen Frakturen, die in den Studien berichtet wurden.

Für die Beantwortung der Fragestellung in Teilziel 3 zur diagnostischen Güte von alternativen Knochendichtemessverfahren wurden im Berichtsplan 2.0 im Rahmen der Zielgrößen unter den „Maßen zur diagnostischen Güte“ u. a. Likelihood Ratios und prädiktive Werte aufgeführt. Tatsächlich wurden aber in den Ergebnistabellen im vorliegenden Bericht diese Maße nicht dargestellt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da zur Beantwortung der Frage nach einer Mindestanforderung für die vorliegende Fragestellung zunächst keine Vorhersagewahrscheinlichkeiten zu bestimmen sind. Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten hängen nicht nur

von der Güte des Tests ab, sondern auch von der Prävalenz der Grunderkrankung. Um, wie vorliegend geschehen, zu beurteilen, ob ein Indextest dieselben Personen wie der Referenztest identifiziert, sind Sensitivität und Spezifität die adäquaten Maße.

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergab sich die Anpassung einer Formulierung hinsichtlich Teilziel 4. Im Berichtsplan 2.0 wurde beschrieben, dass Studien an Personen mit sekundärer Osteoporose bzw. Männern mit primärer Osteoporose eingeschlossen werden sollen. Richtigerweise hätte formuliert werden müssen, dass Studien an Risikogruppen für solche Osteoporoseformen eingeschlossen werden sollen. Außerdem wurden nicht, wie im Berichtsplan 2.0 formuliert, ausschließlich Frakturzielgrößen herangezogen, sondern bis auf unerwünschte Wirkungen alle Zielgrößen, wie sie auch für Teilziel 1 und Teilziel 2 formuliert waren. Unerwünschte Wirkungen wurden deshalb nicht betrachtet, weil in diesem Teilziel keine Interventionen untersucht wurden.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Nach Veröffentlichung des Vorberichts ergab sich Änderungsbedarf aufgrund des Anhörungsverfahren, der externen Reviews sowie von Aspekten, die während der Erstellung des Abschlussberichts aufgefallen waren. Diese Änderungen sind im Folgenden beschrieben.

Wie bereits im Vorbericht angekündigt, wurde für den Abschlussbericht eine 2. Nachrecherche durchgeführt. Für diese 2. Nachrecherche wurden die zu durchsuchenden Datenbanken angepasst sowie die Suchstrategie neu entwickelt. Auf Basis der im Vorbericht eingeschlossenen Publikationen wurden zum einen die zu durchsuchenden Datenbanken eingeschränkt (MEDLINE, EMBASE und CENTRAL), zum anderen wurde eine neue Recherchestrategie entwickelt, mit der für alle Teilziele gleichzeitig gesucht werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.1). Eine ausführliche Beschreibung der hieraus resultierenden Trefferzahlen findet sich in Abschnitt 5.1.

Im Rahmen der 2. Nachrecherche fiel für Teilziel 1 ein Fehler in der Suchstrategie für den Vorbericht (Erstrecherche und 1. Nachrecherche) auf. Der Fehler fiel deshalb auf, da für Teilziel 1a über die 2. Nachrecherche eine relevante Publikation identifiziert wurde (Barr et al. 2009 [101]), die zu einer bereits 1997 publizierten Studie gehörte (Torgerson et al. 1997 [102]) und bereits für den Vorbericht hätte identifiziert werden müssen. Der entsprechende Zeitraum wurde daher für Teilziel 1 mit der Strategie der 2. Nachrecherche mit Ergänzung eines entsprechenden Studienfilters nachrecherchiert (im Folgenden „3. Nachrecherche“). In den Stellungnahmen wurden diese beiden Publikationen dem IQWiG nicht genannt. Über die nachgeholte Recherche (3. Nachrecherche) wurden für Teilziel 1a darüber hinaus keine relevanten Publikationen identifiziert, für Teilziel 1b wurden 2 Publikationen identifiziert. Eine davon wurde über die Referenzliste einer systematischen Übersichtsarbeit gefunden und die andere Publikation konnte einer bereits eingeschlossenen Studie zugeordnet werden.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 2 bis Abbildung 5 zeigen jeweils das Ergebnis der systematischen Literaturrecherchen für die Teilziele 1, 2, 3 und 4 in den bibliografischen Datenbanken, in Literaturverzeichnissen relevanter Sekundärpublikationen und den Stellungnahmen an den G-BA.

Aus einer Literatursammlung, die von der Patientenorganisation DCCV beim G-BA eingereicht und von diesem an das IQWiG weitergeleitet wurde, wurden keine über die systematische Literaturrecherche hinausgehenden relevanten Studien identifiziert.

Da zur Erstellung des Vorberichts für jedes Teilziel die Recherche in den bibliografischen Datenbanken und das Screening der hieraus resultierenden Treffer getrennt voneinander durchgeführt wurden, wurde auch für jedes Teilziel ein gesondertes Flussdiagramm dargestellt. Während des Screenings eines Teilziels wurden Treffer, die auch für ein anderes Teilziel potenziell relevant sein könnten, entsprechend vermerkt. Stellte sich das entsprechende Zitat dann im zweiten. Schritt der Studienauswahl (Sichtung der Volltexte) als sicher relevant für dieses andere Teilziel heraus, erfolgte eine entsprechende Dokumentation im Flussdiagramm unter „Handsuche“. Für die 2. Nachrecherche zur Erstellung des Abschlussberichts wurde die Suche für alle Teilziele gleichzeitig anhand einer Strategie durchgeführt (siehe 4.2.1). Für die 3. Nachrecherche wurde diese um einen Studienfilter für randomisierte kontrollierte Studien ergänzt.

Sekundärpublikationen, deren Literaturverzeichnisse hinsichtlich relevanter Referenzen durchsucht wurden, wurden über die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken identifiziert. Aus diesem Suchschritt resultierende Referenzen wurden lediglich dokumentiert, wenn sie im 2. Screening die Selektionskriterien erfüllten. Die durchsuchten systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte sind in Anhang G dokumentiert.

Teilziele 1a und 1b

Für das Teilziel 1 erfolgte die systematische Literatursuche für die Fragestellungen 1a und 1b gemeinsam. Die Referenzen der hierdurch gewonnenen Treffer wurden dann jeweils für Teilziel 1a und Teilziel 1b gescreent und sind im Flussdiagramm entsprechend dokumentiert. Die Recherche in den bibliografischen Datenbanken nach Dublettenbereinigung ergab 12 229 Referenzen (Erstrecherche: 4378, 1. Nachrecherche: 1148, 2. Nachrecherche: 3484, 3. Nachrecherche: 3219). Zusammen mit den Referenzen aus den Stellungnahmen an den G-BA (223) standen für den ersten Schritt der Studienauswahl für Teilziel 1a und 1b insgesamt 12 452 Referenzen bereit.

Für Teilziel 1a wurden aus den Treffern anhand von Titel und Zusammenfassung („1. Screening“), sofern Letztere vorlag, 12 439 Zitate als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 4374, 1. Nachrecherche: 1147, 2. Nachrecherche: 3479, 3. Nachrecherche: 3216, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Nach Durchsicht der verbliebenen 13 Vollpublikationen im 2. Screening erfüllten 4 Publikationen zu 2 Studien die Ein- und Ausschlusskriterien, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten.

Für Teilziel 1b wurden im 1. Screening 11 674 Treffer als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 3768, 1. Nachrecherche: 1091, 2. Nachrecherche: 3412, 3. Nachrecherche: 3186, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 217). Nach Durchsicht der verbliebenen Vollpublikationen im 2. Screening wurden insgesamt 25 Publikationen herausgearbeitet, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Im Rahmen der 2. bzw. 3. Nachrecherche wurde eine weitere Arbeit über das Literaturverzeichnis einer systematischen Übersicht identifiziert bzw. 3 Publikationen, die jeweils zu bereits eingeschlossenen Arbeiten gehörten, über die Handsuche. Die eingeschlossenen 29 Publikationen konnten 15 RCTs zugeordnet werden.

Über Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden weder für Teilziel 1a noch für Teilziel 1b weitere Publikationen identifiziert.

Teilziel 2

Für Teilziel 2 standen für das 1. Screening 4588 Treffer zur Verfügung (Erstrecherche: 780, 1. Nachrecherche: 101, 2. Nachrecherche: 3484, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Im 1. Schritt der Studienauswahl wurden insgesamt 4535 Treffer als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 737, 1. Nachrecherche: 96, 2. Nachrecherche: 3479, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Keine der für den 2. Schritt der Studienauswahl verbliebenen Vollpublikationen erfüllte die Selektionskriterien, sodass zur Untersuchung dieser Fragestellung keine Studien zur Verfügung standen. Über Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden ebenfalls keine weiteren Publikationen identifiziert.

Teilziel 3

Die Recherche für Teilziel 3 ergab für das 1. Screening 5786 Treffer (Erstrecherche: 1749, 1. Nachrecherche: 330, 2. Nachrecherche: 3484, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Im 1. Schritt der Studienauswahl wurden von diesen 5242 Treffer als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 1318, 1. Nachrecherche: 301, 2. Nachrecherche: 3414, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 209). Von den 544 gesichteten Volltextpublikationen erfüllten insgesamt 465 Referenzen nicht die Selektionskriterien, sodass 79 Publikationen übrig blieben. Insgesamt wurden 9 Publikationen über Handsuche (davon allerdings 5 über die systematische Recherche für Teilziel 4 in der Erstrecherche bzw. 1. Nachrecherche) und 6 Publikationen aus dem Abgleich mit

Literaturverzeichnissen relevanter Sekundärpublikationen identifiziert, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Aus den verschiedenen Suchschritten gingen somit 94 Publikationen in die Bewertung ein, die 85 Studien zugeordnet wurden.

Teilziel 4

Für den 1. Schritt der Studienauswahl für Teilziel 4 standen 6406 Treffer zur Verfügung (Erstrecherche: 2177, 1. Nachrecherche: 522, 2. Nachrecherche: 3484, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Insgesamt wurden hiervon im 1. Schritt der Studienauswahl 6131 Zitate als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 2014, 1. Nachrecherche: 494, 2. Nachrecherche: 3413, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 210). Aus den verbleibenden Vollpublikationen erfüllten 27 Publikationen die Ein- und Ausschlusskriterien. Ergänzt wurden diese um 5 Zitate, die über die Handsuche gefunden wurden, um einen Treffer, der über Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen identifiziert wurde, und um einen Treffer, der dem IQWiG in einem externen Review genannt wurde. Somit wurden 34 Publikationen eingeschlossen, die 14 Studien zugeordnet werden konnten.

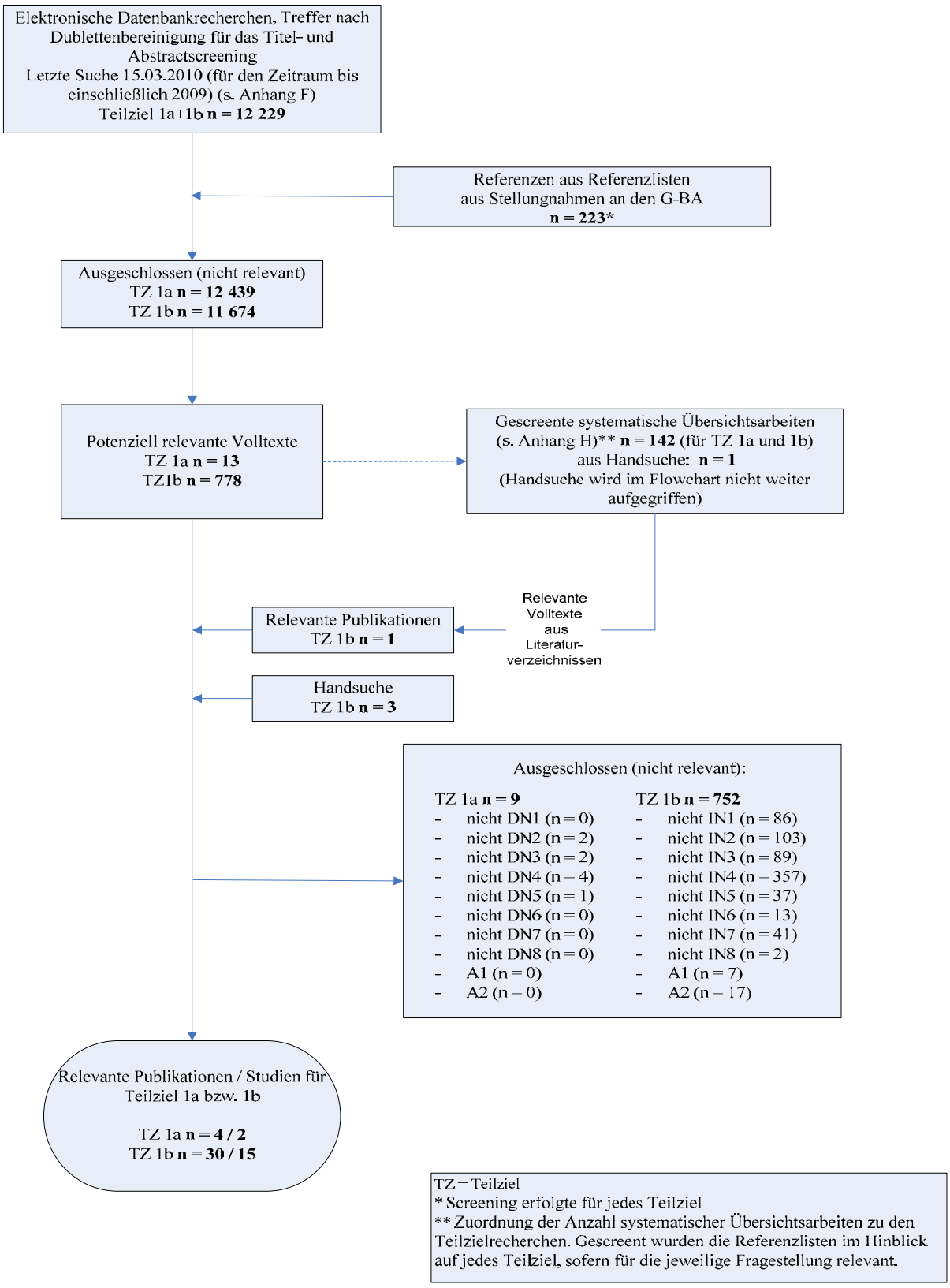


Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 1a und 1b, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

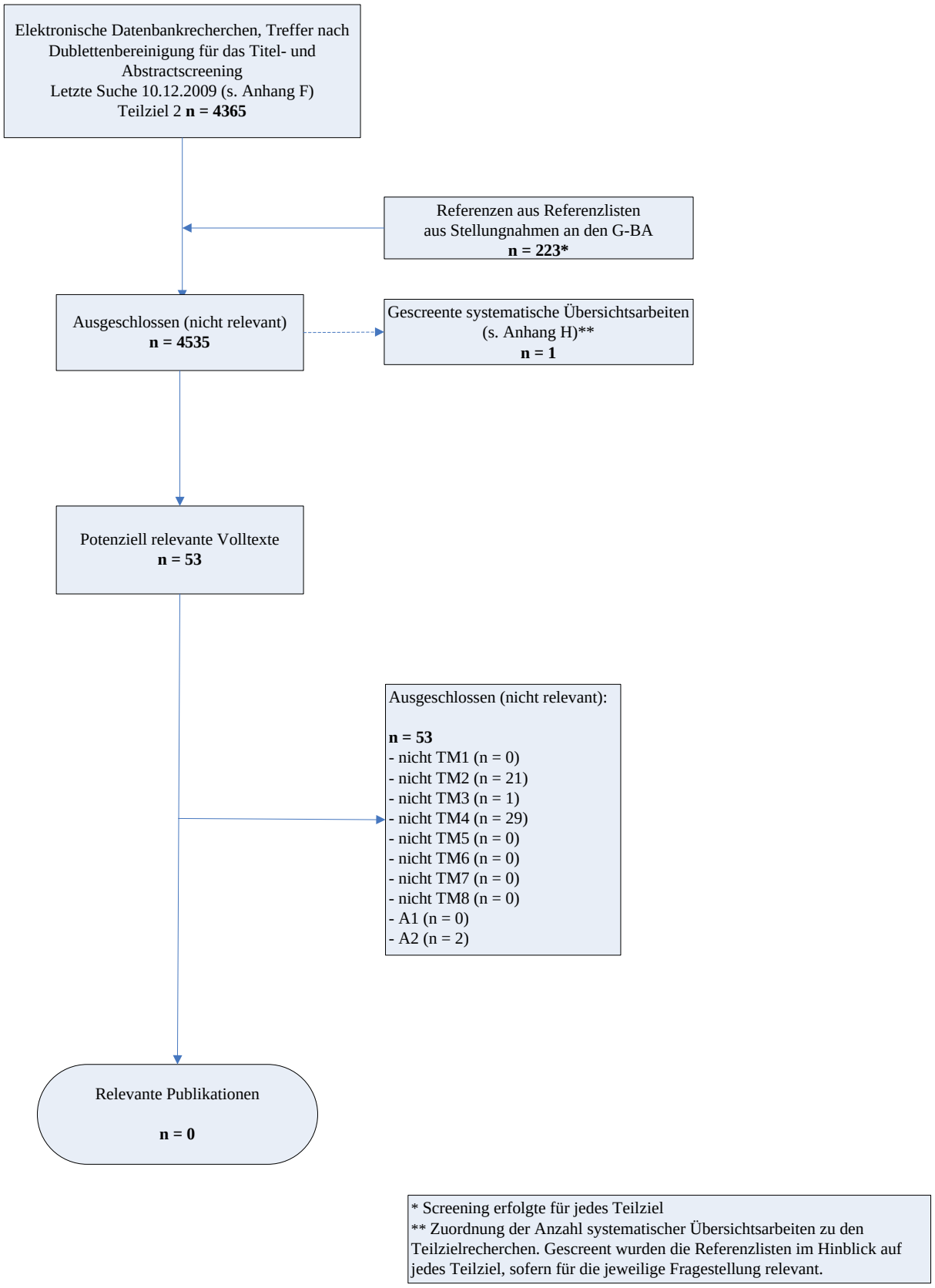


Abbildung 3: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 2, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

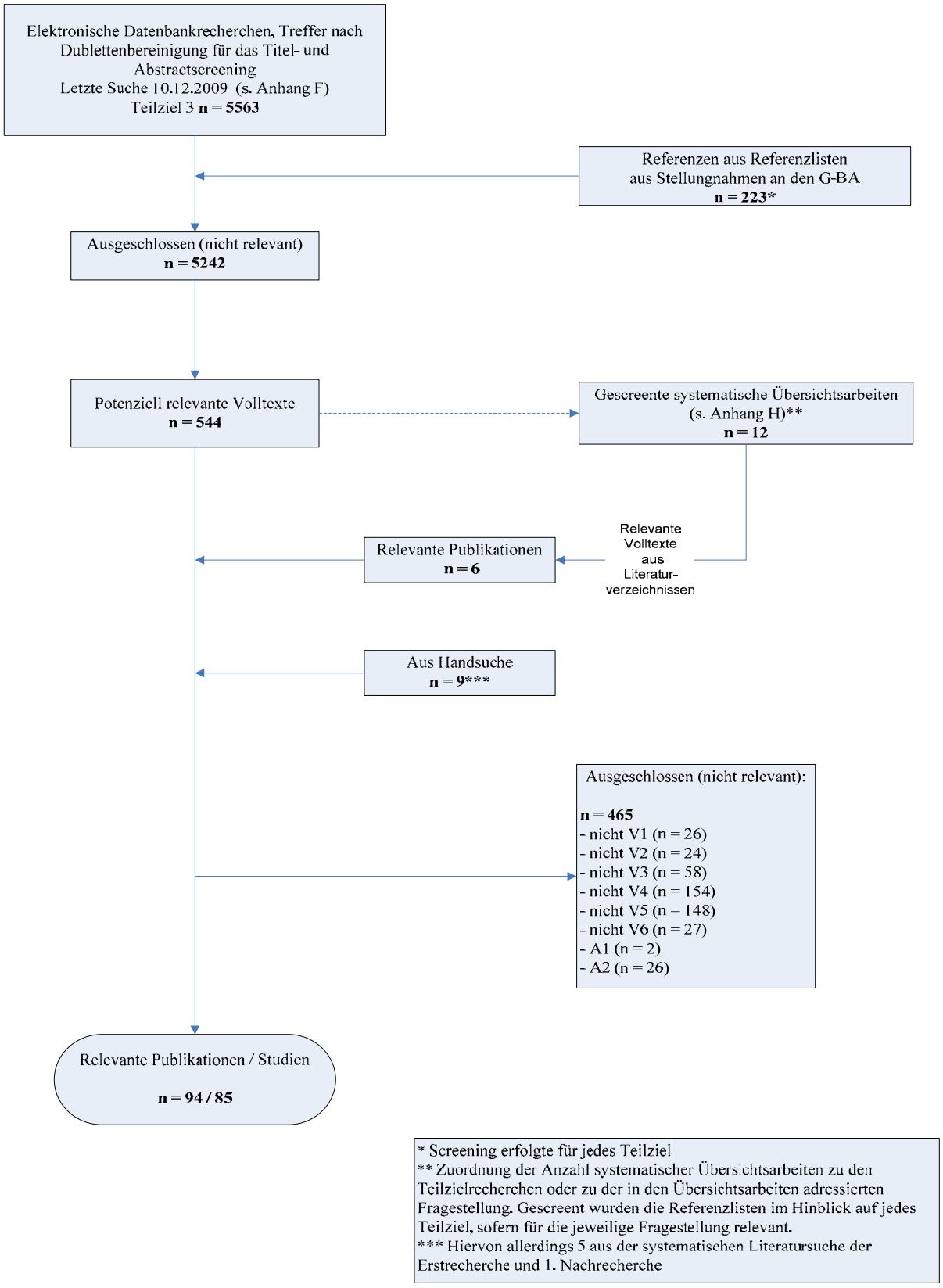


Abbildung 4: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 3, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

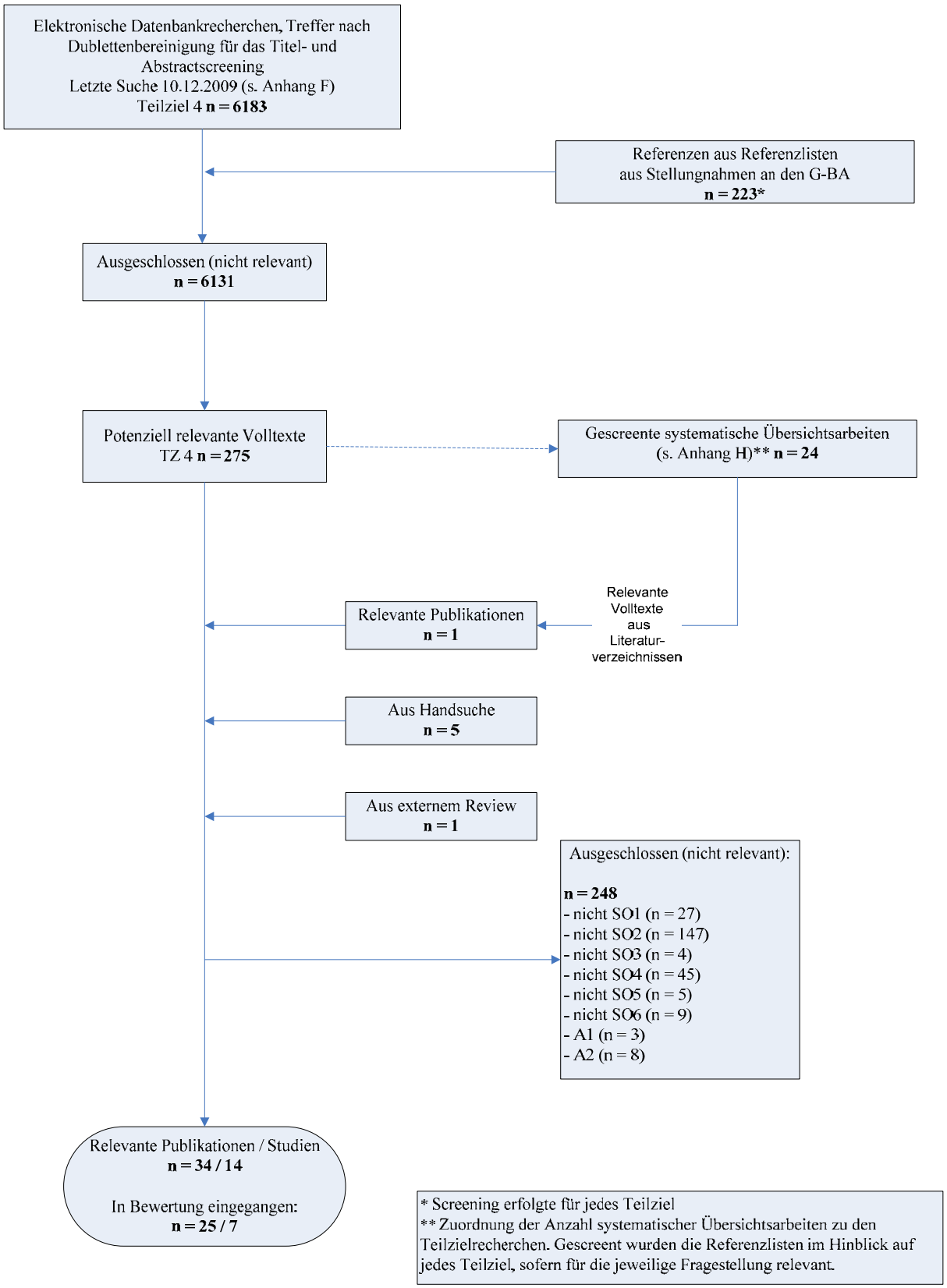


Abbildung 5: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 4, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

5.1.2 Anfrage an Autoren

Es wurden mehrere Autorenanfragen gestellt. Diese sind alle ausführlich in Anhang K dokumentiert.

Die Relevanz einer Publikation für Teilziel 1a, die über die systematische Literaturrecherche identifiziert wurde [117] konnte aufgrund der beschriebenen Daten nicht eindeutig geklärt werden. Auf die Anfrage an den Autor, übersendete dieser eine weitere Publikation [118] zur entsprechenden Studie, die zu einem späteren Zeitpunkt auch über die Nachrecherche identifiziert wurde. Auf Grundlage dieser zusätzlichen Information konnte entschieden werden, dass diese Studie nicht relevant und von der weiteren Bearbeitung auszuschließen war.

Für Teilziel 1b wurden mehrere Autorenanfragen gestellt, die die Frage nach getrennten Auswertungen von Personen ohne vorbestehende osteoporosetypische Vorfrakturen beinhalteten. Für die Studie Boonen 2009 [119] wurden solche Auswertungen extra durchgeführt, sodass die Studie eingeschlossen und in die Nutzenbewertung aufgenommen werden konnte.

Außerdem wurden 2 Publikationen [101,102] identifiziert, bei denen anhand der publizierten Informationen mehrere Aspekte unklar blieben: Es konnte nicht beurteilt werden, ob die beschriebenen Populationen dieselben Frauen enthielten, wie hoch die Rate der osteoporosetypischen Vorfrakturen war und ob in die Auswertung der inzidenten Frakturen auch prävalente Frakturen eingingen. Letztere Unsicherheit beruhte auf der Angabe, dass das Einschlussalter der Studie bis 54 Jahre reichte und gleichzeitig der Endpunkt „Fraktur“ alle eingetretenen Frakturen nach dem 50. Lebensjahr beeinhaltete. Mittels der Autorenan frage konnten alle Aspekte geklärt werden: Die Publikationen beschrieben dieselben Frauen und die Rate der osteoporosetypischen Vorfrakturen lag zwar ausschließlich für die Interventionsgruppe vor, betrug aber für diese Gruppe weniger als 20 %. Da die Studie randomisiert ist, wurde davon ausgegangen, dass die Verteilung in der Kontrollgruppe ähnlich ist, sodass die Studie eingeschlossen wurde. Hinsichtlich der Auswertung der Frakturen stellte sich heraus, dass nur inzidente und nicht prävalente Frakturen nach dem 50. Lebensjahr in die Auswertung einbezogen wurden.

Für Teilziel 1b wurde nach getrennten Auswertungen für Personen ohne Vorfrakturen gefragt. Sofern die Autoren antworteten, beschrieben sie – mit Ausnahme von Boonen 2009 –,, dass solche Auswertungen nicht vorlagen.

Für eine weitere Referenz, die ebenfalls über die systematische Literaturrecherche identifiziert wurde (Teilziel 3), lag lediglich der Titel der Arbeit vor, der im 1. Screening als potenziell relevant bewertet wurde. Außer einem Abstract war keine Publikation zu beschaffen. Daraufhin wurde die Erstautorin angeschrieben, die diesbezüglich antwortete, dass eine Vollpublikation der Ergebnisse derzeit in Bearbeitung sei. Über die danach durchgeführten Nachrecherchen wurde eine Vollpublikation nicht identifiziert.

Für zunächst als 2 Studien eingeschlossene Publikationen (Teilziel 3 [120] und Teilziel 4 [121,122]) konnte mittels einer Autorenanfrage geklärt werden, dass alle 3 Publikationen zu einer Studie gehören.

5.1.3 Informationen aus der Anhörung

In den eingegangenen Stellungnahmen wurden keine Arbeiten genannt, die nicht auch über die systematische Literaturrecherche identifiziert wurden (siehe hierzu im Detail Abschnitt 6.1).

5.1.4 Informationen aus dem externen Review

Ein externer Gutachter zitierte eine Arbeit [123], die für Teilziel 4 eingeschlossen wurde. Allerdings wurde sie lediglich ergänzend in Anhang E dargestellt, da nicht vertebrale und radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen zusammen ausgewertet wurden. Der Anteil der radiologischen Wirbelkörperfrakturen lag bei über 30 %, sodass diese Daten nicht in die Bewertung eingehen konnten.

5.2 Teilziel 1: Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose

5.2.1 Teilziel 1a: Resultierender Studienpool zur Knochendichemessung als Intervention

Durch die systematische Literaturrecherche wurden 2 Studien (4 Publikationen) identifiziert, die die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllen. Diese beiden Studien verglichen jeweils eine Strategie mit Messung der Knochendichte, einschließlich der sich daraus ergebenden Behandlungskonsequenzen zur Verhinderung von osteoporosetypischen Frakturen, mit einer Strategie ohne Messung der Knochendichte. Die Populationen sollten keine vorbestehenden osteoporosetypischen Vorfrakturen aufweisen oder zumindest sollten die Ergebnisse der Teilpopulation ohne vorbestehende Frakturen separat berichtet worden sein bzw. sollte der Anteil der Personen mit solchen Vorfrakturen 20 % nicht überschritten haben.

Tabelle 3: Teilziel 1a: Studienpool zur Knochendichtemessung als Intervention

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Nutzenbewertung
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention			
APOSS	Barr RJ et al. Osteoporos Int 2009; 21(4): 561-568.	[101]	ja
	Campbell MK et al. Osteoporos Int 1998; 8(6): 584-590.	[124]	
	Torgerson DJ et al. Arch Intern Med 1997; 157(18): 2121-2125	[102]	
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention			
Barr 2005	Barr RJ et al. Calcif Tissue Int 2005; 76(4): 243-248.	[125]	ja
APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; vs. = versus; QUS = Quantitative Ultraschallmessung			

5.2.2 Charakteristika der bewerteten Studien zu Versorgungsstrategien mit Knochendichtemessung

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Informationen in Tabelle 4 bis Tabelle 7 geben einen Überblick über die Charakteristika der 2 eingeschlossenen Studien, die spezifischen Ein- bzw. Ausschlusskriterien und die betrachteten Patientenkollektive sowie die jeweils zur Anwendung gekommenen Interventionen.

Die beiden eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung der Knochendichtemessung als Intervention wurden von derselben Arbeitsgruppe durchgeführt. Beiden gemeinsam war neben der Region bzw. dem Land der Durchführung (siehe unten), dass ausschließlich Frauen randomisiert wurden (insgesamt 7315). In den Studien kamen unterschiedliche

Versorgungsstrategien zum Einsatz: Während APOSS zur Knochendichtemessung eine zentrale DXA ggf. mit anschließender Behandlung mit Hormonersatztherapie (HRT) einsetzte, war es bei Barr 2005 das QUS-Verfahren und / oder eine Risikofaktoranalyse ggf. mit anschließender Mineralstoff- und Vitamin-Supplementation. Die Studien werden nachfolgend getrennt voneinander beschrieben.

Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention

Ein monozentrischer RCT (3 Publikationen) wurde hierzu in die vorliegende Bewertung eingeschlossen (Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study [APOSS]). Die Studienteilnehmerinnen im Alter von 45 bis 54 Jahren und wohnhaft in einer definierten Umgebung um die Osteoporosescreening-Einheit in Aberdeen, Schottland, wurden über ein Patientenregister der Primärversorgung identifiziert und randomisiert entweder der Interventionsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugewiesen. Die potentiellen Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe wurden per Einladungsschreiben zur Studienteilnahme rekrutiert. Insgesamt wurden 4800 Frauen randomisiert.

Die Studie berichtete keine demographischen Basisdaten für die Population. Auch der Anteil von Frauen mit Vorfrakturen wurde in den Publikationen nicht berichtet, betrug jedoch den Angaben der angeschriebenen Autoren zufolge in der Interventionsgruppe weniger als 20 %; für die Kontrollgruppe nahmen sie einen vergleichbaren Anteil an. Auffälligkeiten bezüglich anderer Risikomarker für osteoporosetypische Frakturen wurden nicht berichtet.

Die Interventionsgruppe erhielt eine zentrale DXA-Messung. Die Ergebnisse der zentralen Knochendichtemessung mittels DXA wurden inklusive einer Empfehlung zur Änderung von Lebensstilfaktoren an den jeweiligen Allgemeinarzt der Teilnehmerin weitergeleitet. Lag bei einer untersuchten Frau einer der zentralen Knochendichtemesswerte unterhalb der 25. Perzentile der ersten 1000 gescreenten Frauen, wurde sie als Risikoperson für Osteoporose eingestuft. In so einem Fall wurde dem Hausarzt gegenüber zusätzlich eine Empfehlung zur Versorgung der Frau mit einer Hormonersatztherapie ausgeprochen – so fern die Betreffende bereits im Menopausenalter war und keine Kontraindikationen vorlagen. Die Kontrollgruppe erhielt keine Intervention. Der frühen Publikation von Campbell et al. 1998 ist zu entnehmen, dass eine Teilmenge der Interventionsgruppe – insgesamt 292 Frauen, – durch randomisierte Zuweisung außerdem einen persönlichen Brief mit Informationen zum Testergebnis, Erklärungen zur Bedeutung dieses Ergebnisses und möglicher Konsequenzen erhielten. Diese 292 Frauen wurden im Februar 1993 über das oben genannte Patientenregister identifiziert und über ein Einladungsschreiben zur Studienteilnahme rekrutiert. Zum Ende der vorgesehenen Beobachtungsdauer von 9 Jahren wurde sowohl den Frauen der Interventions- als auch der Kontrollgruppe ein Fragebogen übermittelt. Hierüber wurden retrospektiv der Gesundheitsstatus, die Einnahme von die Knochengesundheit beeinflussenden Medikamenten sowie Stürze und damit assoziierte Frakturen seit dem 50. Lebensjahr ermittelt. Für die Interventionsgruppe wurde eine Follow-up-Zeit von 9,1 Jahren und für die Kontrollgruppe

von 8,8 Jahren berichtet. In der Publikation von Torgerson et al. 1997 wird berichtet, dass eine Teilmenge beider Studienarme außerdem bereits 2 Jahre nach Studienbeginn einen Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität erhielt. Auch diese Frauen (insgesamt 1600) wurden im Februar 1993 über das oben genannte Patientenregister identifiziert und über ein Einladungsschreiben zur Studienteilnahme rekrutiert. Ob es Überschneidungen zwischen den Populationen von Campbel et al. 1998 und Torgerson et al. 1997 gab, konnte den Publikationen nicht entnommen werden. Daten zur Lebensqualität wurden für die Beobachtungsdauer von 9 Jahren nicht identifiziert.

Als Endpunkt wurden inzidente Frakturen nach dem 50 Lebensjahr erhoben. Allerdings lag das Einschlussalter, wie bereits beschrieben, zwischen 45 und 54 Jahren. Der Publikation war nicht zu entnehmen, wie mit vorbestehenden Frakturen bei den zu Studienbeginn bereits über 50-jährigen Frauen umgegangen wurde bzw. ob in der Analyse nach der Beobachtungsdauer zwischen diesen Frakturen und den während des Studienverlaufs aufgetretetenen Frakturen unterschieden wurde. Aus der Antwort auf eine Autorenanfrage ging hervor, dass tatsächlich nur Frakturen berücksichtigt wurden, die nach Studienbeginn auftraten.

Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention

Für diesen Vergleich stand ein RCT für die vorliegende Nutzenbewertung zur Verfügung (Barr 2005). Die Studienteilnehmerinnen wurden über Allgemeinpraxen in der Umgebung von Aberdeen identifiziert und über die Versendung eines Fragebogens zur Risikofaktoranalyse mit einer beigefügten Patienteninformation rekrutiert. Dieser Fragebogen beinhaltete Fragen zur allgemeinen Gesundheit, Anzahl von Stürzen im vergangenen Jahr, zurückliegenden Frakturen, Frakturen mütterlicherseits, Raucherstatus und Körpergewicht. Durchgeführt wurde diese Studie in den Screening-Zentren der betreffenden Allgemeinpraxen. Ob die Studie mono- oder multizentrisch durchgeführt wurde, blieb unklar. Zur Eignung für die Studienteilnahme musste neben dem Alter und Geschlecht sowie der Zuordnung zu einer der betreffenden Allgemeinarztpraxen das Einschlusskriterium „beantworteter Fragebogen zur Risikofaktoranalyse“ erfüllt sein. Insgesamt wurden 2515 Frauen randomisiert. Dies erfolgte im Verhältnis 1 zu 2 (Interventions- bzw. Kontrollgruppe), um die QUS-Kosten gering zu halten.

Die geplante Beobachtungszeit lag zwar bei 1 bis 3 Jahren, betrug aber durchschnittlich 25,7 Monate bzw. im Median 28,9 Monate, sodass die als Einschlusskritierum für den vorliegenden Bericht geforderte Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren als erfüllt gewertet wurde.

Die Frauen waren im Mittel ca. 77 Jahre alt. Der Anteil von Studienteilnehmerinnen mit vorbestehenden Frakturen lag zwar höher als 20 %, die verfügbaren Informationen ließen jedoch keinen Schluss darüber zu, ob es sich hierbei um osteoporosetypische Vorfrakturen handelte. Es wurde beschrieben, dass alle Frakturen – unabhängig vom Zeitpunkt des

Eintretens – erhoben wurden. Angaben zur Frakturlokalisation oder Schwere des Traumas wurden nicht gemacht. Daher kann für die vorliegende Bewertung nicht ausgeschlossen werden, dass der Anteil osteoporostypischer Frakturen unterhalb von 20 % lag. Daten zu weiteren Risikofaktoren für osteoporosetypische Frakturen wurden nicht berichtet.

Während die Kontrollgruppe keine Intervention erhielt, wurde den dem Interventionsarm zugeteilten Frauen postalisch eine Einladung zu einer Screeninguntersuchung zugestellt. Diese bestand aus einer Ultraschalluntersuchung (QUS) am rechten Fersenbein sowie der Erfassung von Größe, Gewicht, Blutdruck, Lebensqualität und Lebensstilfaktoren. Die BUA-Ergebnisse der Ultraschallmessung wurden an den jeweiligen Allgemeinarzt der Teilnehmerin weitergeleitet. Für Frauen, deren Messwerte im unteren Drittel des vom Hersteller angegebenen Referenzbereiches lagen und / oder gemäß Auswertung des Fragebogens zur Risikofaktoranalyse $\geq$ 2 Risikofaktoren für Hüftfrakturen aufwiesen und damit als *osteoporosegefährdet* bezeichnet wurden, enthielt dieser Brief zusätzlich eine Empfehlung für die Verschreibung von Kalzium- und Vitamin D Supplementen. Es wurde berichtet, dass 690 der 890 eingeladenen Frauen zur QUS erschienen. Ergebnisse dieser Untersuchung wurden jedoch nicht in der Publikation dargestellt.

Ein bis 3 Jahre nach der Übermittlung des Fragebogens zur Risikofaktoranalyse wurde den Studienteilnehmerinnen erneut ein Fragebogen zugeschickt. Hiermit wurde retrospektiv die Anzahl von Stürzen der zurückliegenden 12 Monate erhoben und Frakturen jeglicher Art seit Eingang des Fragebogens zur Risikofaktoranalyse sowie damit möglicherweise einhergehende Medikamenteneinnahmen.

Tabelle 4: Teilziel 1a: Studiencharakteristika

Studienname	Eingeschlossene Population	Zentren	Land / Setting, Rekrutierung	Beobachtungs-dauer	Relevante Zielkriterien[a, b]
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention					
APOSS	Frauen	monozentrisch	Schottland / Osteoporose-Screening-Einheit in Aberdeen, Patientenregister der Primärversorgung[c], Versendung eines Einladungsschreibens[d]	9 Jahre	inzidente Frakturen[e]
				2 Jahre	Lebensqualität[f]
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention					
Barr 2005	postmenopausale[g] Frauen	unklar[h]	Schottland / Allgemeinpraxen in der Umgebung von Aberdeen, Rekrutierung per versendetem Fragebogen	1 bis 3 Jahre (MW: 25,7 bzw. Median: 28,9 Monate)	inzidente Frakturen

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; MW = Mittelwert; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus

a: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3; als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck.
b: Frakturendpunkte wurden so extrahiert wie in den Studien benannt.
c: Die Autoren berichten, dass es sich hierbei um den Community Health Index handelte.
d: Nach Randomisierung, ausschließlich an Interventionsgruppe, Kontrollgruppe wurde erst zu den Nachuntersuchungen kontaktiert.
e: Da dieser Endpunkt als Ereignis ab dem 50. Lebensjahr definiert war, kann der relevante Beobachtungszeitraum diesbezüglich für einzelne Patienten kürzer als 9 Jahre gewesen sein.
f: Daten für diesen Endpunkt werden lediglich für eine Beobachtungsdauer von 2 Jahren mit einem Bezug auf eine Teilmenge der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen APOSS-Population berichtet.
g: Vermutung aufgrund der Altersangaben: ≥ 70 Jahre.
h: In der Publikation wird berichtet, dass die Studienteilnehmerinnen aus 11 Allgemeinpraxen rekrutiert wurden und dass die QUS im „Medical Centre for Screening“ stattfinden sollte, dem der jeweilige Allgemeinarzt zugeordnet war. Um wie viele Zentren es sich hierbei handelte, wird nicht berichtet.

Tabelle 5: Teilziel 1a: Ein- und Ausschlusskriterien

Studienname	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien	
		Erkrankungen	Medikamente
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention			
APOSS	Geschlecht: weiblich Menopause: n. g. Alter: 45-54 Jahre Andere: wohnhaft in einem Umkreis von 32 km der Osteoporose-Screening-Einheit in Aberdeen	n. g.	n. g.
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention			
Barr 2005	Geschlecht: weiblich Menopause: n. g. Alter: ≥ 70 Jahre Andere: Patientin in einer der 11 teilnehmenden Allgemeinpraxen in der Umgebung von Aberdeen Beantwortung des Fragebogens zur Risikofaktoranalyse vor Randomisierung[b]	n. g.	n. g.

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus

a: Es werden alle in den Vollpublikationen beschriebenen Einschlusskriterien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültig / selbsterklärend wird gezählt: Interessensbekundung für Teilnahme.
b: Der postalisch übermittelte Fragebogen zur Risikofaktoranalyse wurde an N = 5306 Frauen versandt und beinhaltete Fragen zur allgemeinen Gesundheit, Anzahl von Stürzen im vergangenen Jahr, zurückliegenden Frakturen, Frakturen mütterlicherseits, Raucherstatus und Körpergewicht.

Tabelle 6: Teilziel 1a: Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studienname	**Population**[a] **N**	**Alter in Jahren**[b]	**Personen mit Vorfrakturen**[c] **N (%)**	**Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren**[b]	**Andere Risikomarker**[d] **für osteoporose-typische Frakturen**[e]
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention					
APOSS	**I:** 2400[f] **K:** 2400[f]	**I:** n. g. **K:** n. g.	**I:** 13,3 **K:** n. g.[g]	n. g.	Gewicht **I:** n. g. **K:** n. g. Größe **I:** n. g. **K:** n. g.
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention					
Barr 2005	**I:** 890[h] **K:** 1625	**I:** 77,5 (5,5) **K:** 76,9 (4,9)	**I:** 381[i] (35,9)[j] **K:** 614 [i] (37,8)[j]	n. g.	Gewicht (kg) **I:** 63,0 (13,3) **K:** 63,1 (10,7) Rauchen **I:** 97[i] (9,1) **K:** 184[i] (11,3)

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus

a: Angabe zu randomisierten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
b: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
c: Mit Angabe des Frakturortes in Klammern, sofern in Publikation vermerkt.
d: Außer den vorab genannten: BMI, Osteoporose in der Familiengeschichte, Rauchen, chronische Niereninsuffizienz, Zustand nach Organstransplantation
e: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.
f: Die Basisdaten wurden nur für die sogenannten evaluierbaren Patientinnen zum Follow-up zum Zeitpunkt des Follow-ups beschrieben. Dies waren randomisierte Patientinnen, die zum Follow-up für die Zusendung des Fragebogens identifiziert werden konnten und auf diesen antworteten (Intervention: 1433, Kontrolle: 1364). Zu

(Fortsetzung)

diesem Zeitpunkt lagen folgende Daten für die Interventionsgruppe / Kontrollgruppee vor: mittleres Alter (SD): 58,4 (4,0) / 58,4 (3,3) Jahre; mittleres Gewicht (SD): 69,1 (18,5) / 68,8 (12,9) kg; mittlere Größe (SD): 161 (6) / 161 (6) cm. Die für die Auswertung der Daten zu Lebensqualität wurden diese Daten für den Zeitpunkt von 2 Jahren berichtet: mittleres Gewicht (SD): 65,27 (1,18) kg, bezogen auf 606 Frauen / 65,91 (1,19) kg, bezogen auf 593 Frauen; mittlere Größe (SD): 161 (6) cm, bezogen auf 610 Frauen / 161 (6) cm, bezogen auf 599 Frauen.
g: Den Angaben der angeschriebenen Autoren zufolge betrug der Anteil von Patienten mit Vorfraktur in der Kontrollgruppe weniger als 20%.
h: Aus einer Abbildung der Publikation geht hervor, dass die Einladung zum Screening außer an die Interventionsgruppe zusätzlich an 171 weitere Frauen ging, die nicht auf den Fragebogen zur Risikofaktoranalyse vor Randomisierung geantwortet hatten (entspricht 10 % der Non-responder). Die Basisdaten der Interventionsgruppe werden für 1061 Personen berichtet.
i: Eigene Berechnung: absolute Zahlen aus Prozentwerten.
j: Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Anteil vorbestehender osteoporosetypischer Frakturen unter 20 % liegt.

Tabelle 7: Teilziel 1a: Beschreibung der Intervention

Studienname	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Begleitbehandlung
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention			
APOSS	N = 2400 Einladung zur Programmteilnahme: DXA (Norland XR-36) Schenkelhals und LWS (L2-L4)[a] Weiterleitung der DXA-Ergebnisse inkl. medikamentöser Behandlungsempfehlung an individuellen Allgemeinarzt[b] ▪ wenn Befund *Risiko für Osteoporose*[c] HRT mit Erreichen der Menopause ▪ ansonsten keine Empfehlung für HRT, solange keine Medikamente wie bspw. Kortikosteroide verschrieben wurden Kontaktaufnahme zur Fragebogenübermittlung am Ende der Beobachtungsdauer von 9[d] Jahren	N = 2400 Kontaktaufnahme zur Fragebogenübermittlung am Ende der Beobachtungsdauer von 9[d] Jahren	n. g.
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention			
Barr 2005	N = 890 Einladung zur Untersuchung im jeweiligen „Medical Centre for Screening“, dem der zutreffende Allgemeinarzt zugeordnet war: QUS (CUBA Clinical scanner, McCue, Winchester, UK) Fersenbein[a] Weiterleitung der QUS-Ergebnisse an behandelnden Allgemeinarzt ▪ wenn Befund *erhöhtes Risiko für Hüftfraktur*[e] außerdem Empfehlung für Verschreibung von Kalzium- und Vitamin D Supplementen Kontaktaufnahme zur Fragebogenübermittlung[f] 1 bis 3 Jahre nach erster Kontaktaufnahme	N = 1625 Kontaktaufnahme zur Fragebogenübermittlung[f] 1 bis 3 Jahre nach erster Kontaktaufnahme.	n. g.

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study;ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht zum QUADAS und Modifikation für den vorliegenden Bericht (Fortsetzung)

a: Die Publikation lieferte keine Informationen zu einer Form von Qualitätssicherung, Präzision oder Eichung des Gerätes.
b: Zusätzlich enthielten die Anschreiben Empfehlungen zur Änderung von Lebensstilfaktoren, die der Arzt an Patientinnen weitergeben sollte, die für eine Hormonersatztherapie nicht geeignet waren bzw. diese verweigerten.
c: Hierunter wurden diejenigen Frauen verstanden, deren Ergebnis der Knochendichtemessung im untersten Quartil der ersten 1000 untersuchten Frauen lag.
d: Für die Ermittlung der Lebensqualitätsdaten erfolgte die Kontaktaufnahme nach 2 Jahren.
e: In der Publikation wird dieses Risiko definiert als QUS-Messergebnis (Broadband Ultrasound Attenuation) im unteren Drittel des vom Hersteller angegebenen Referenzbereiches und / oder Vorliegen von ≥ 2 Risikofaktoren für Hüftfrakturen; niedriges Körpergewicht, Rauchen, Vorfraktur(en) und mütterliche Hüftfraktur wurden als Risikofaktoren gewertet.
f: Dieser beinhaltete Fragen zur Anzahl von Stürzen im vergangenen Jahr und Anzahl von Frakturen sowie damit einhergehender Medikamenteneinnahme seit dem Fragebogen zur Risikofaktoranalyse.

5.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 8 ist die Einschätzung des Verzerrungpotenzials auf Studienebene dargestellt, in Tabelle 9 und Tabelle 10 folgt die Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.

Während APOSS ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene attestiert werden konnte, wurde dies für Barr 2005 hoch eingeschätzt. Die Einschätzung für Barr 2005 beruht neben der nicht beschriebenen Verblindung der Patienten bzw. der fehlenden Verblindung der Behandler auf dem Vorliegen weiterer Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die mittlere Beobachtungszeit der Kontrollgruppe war statistisch signifikant länger als die der Interventionsgruppe.

Beide Studien wiesen wenigstens aufgrund inadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips sowie sonstiger verzerrender Aspekte, bspw. Recall Bias, jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auf.

Tabelle 8: Teilziel 1a: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studienname	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention							
APOSS	adäquat	adäquat	unklar[a]	nein	ja	ja	niedrig
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention							
Barr 2005	adäquat	adäquat	unklar[a]	nein	ja	nein[b]	hoch[c]

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus;

a: In der Publikation nicht beschrieben.
b: Die mittlere Beobachtungszeit für die Kontrollgruppe war statistisch signifikant länger (Kontrolle: 26,6 vs. Intervention: 23,5 Monate, p<0,001).
c: Fehlende Beschreibung bzw. Fehlen der Verblindung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Tabelle 9: Teilziel 1a: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention					
APOSS	unklar[a]	inadäquat[b]	nein[c]	nein[d]	hoch[e]
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention					
Barr 2005	unklar[a]	inadäquat[f]	ja	nein[g]	hoch[h]
APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus					

a: In der Publikation nicht beschrieben.
b: Die ITT-Population umfasste < 80 % der Patienten: Interventionsgruppe 59,7 % bzw. Kontrollgruppe 56,8 %. Die als ITT-Analyse bezeichnete Auswertung berücksichtigt nur diejenigen, für die eine Validierung der retrospektiv erfassten Frakturen vorlag, sodass die Kontrollgruppe anstelle von N = 1364 nur noch N = 1184 umfasste bzw. die Interventionsgruppe anstelle von N = 1433 lediglich N = 1241.
c: Ergebnisgesteuerte Datenanalyse.
d: Retrospektive Erfassung des Endpunktes mittels Fragebogen (Recall Bias) sowie fehlende Beschreibung der nichtvalidierbaren Frakturen. Aufgrund fehlender Beschreibung ist unklar, ob es sich bei den berichteten Wirbelkörperfrakturen um klinisch manifeste oder lediglich radiologisch identifizierte Frakturen handelte.
e: Aufgrund der inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisgesteuerter Datenanalyse und, dass sonstige Aspekte nicht ausgeschlossen werden können, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.
f: Die ITT-Population umfasste < 80 % der Frauen: Interventionsgruppe 67,3 % bzw. Kontrollgruppe 78,5; der Gruppenunterschied hinsichtlich des Anteils der nicht-berücksichtigten Frauen beträgt > 5 %; aus der Interventionsgruppe werden Frauen berücksichtigt, die auch tatsächlich zum Screening erschienen waren und auf den zweiten Fragebogen geantwortet hatten, sodass anstelle von ursprünglich N = 890, lediglich N = 599 randomisierte Frauen in der Auswertung brücksichtigt wurden.
g: Retrospektive Erfassung des Endpunktes mittels Fragebogen (Recall Bias) sowie keine Informationen zu nichtvalidierbaren Frakturen und Bezugspopulation der berichteten Ergebnisse zu diesem Endpunkt.
h: Aufgrund hohem Verzerrungspotenzials auf Studienebene, indadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips und, dass sonstige Aspekte nicht ausgeschlossen werden können, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Tabelle 10: Teilziel 1a: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „Lebensqualität“

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention					
APOSS[a]	unklar[b]	inadäquat[c]	ja	nein[d]	hoch [e]
APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus					

a: Die für den Endpunkt „Lebensqualität“ berichteten Daten beziehen sich lediglich auf eine Teilmenge der Gesamtpopulation, die nach einer Beobachtungsdauer von 2 Jahren erhoben wurden.
b: In der Publikation nicht beschrieben.
c: Die Auswertung wird zwar als ITT-Analyse bezeichnet, berücksichtigt aber nur diejenigen, für die ein korrekt ausgefüllter Teil des Fragebogens für den jeweiligen Score vorlag, sodass die Kontrollgruppe anstelle von N = 800 je nach Score nur noch N = 530 bis 606 umfasste bzw. die Interventionsgruppe anstelle von N = 800 lediglich N = 534 bis 611. Damit beruhten die Analysen jeweils auf < 80 % der randomisierten Studienteilnehmerinnen.
d: Retrospektive Erfassung des Endpunktes mittels Fragebogen (Recall Bias) sowie keine Beschreibung zu fehlenden Daten.
e: Aufgrund der inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und, dass sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können, nicht ausgeschlossen werden konnten.

5.2.3 Ergebnisse zur Knochendichtemessung als Intervention

In den eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu klinisch manifesten Frakturen dokumentiert, die teilweise nicht näher spezifiziert waren bzw. sich auf die gemeinsame Auswertung verschiedener Frakturarten bezogen. Darüber hinaus berichteten die Studien Ergebnisse für spezifische Frakturtypen wie Hüft-, Handgelenk- und klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen. Im vorliegenden Bericht werden zunächst die Ergebnisse für alle klinisch manifesten, in den Publikationen aber nicht getrennt beschriebenen Frakturen berichtet (Tabelle 11). Anschließend wird in gesonderten Tabellen auf die näher spezifizierten relevanten Frakturtypen eingegangen (Tabelle 12 bis Tabelle 14).

5.2.3.1 Klinisch manifeste Frakturen

Für beide Studien wurden Ergebnisse zu diesem Endpunkt dokumentiert. Auf eine gepoolte Analyse der beiden Studien wurde wegen großer Heterogenität aufgrund von Unterschieden hinsichtlich Messverfahren, Alter der untersuchten Populationen sowie Folgebehandlung verzichtet.

Keine Studie publizierte die Ergebnisse für Personen mit und ohne Vorfrakturen getrennt voneinander, allerdings konnte für beide Studien nicht sicher ausgeschlossen werden, dass der Anteil dieser vorbestehenden osteoporosetypischen Frakturen unter 20 % lag.

Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention

APOSS wertete eine Reihe von klinisch manifesten Frakturtypen aus, darunter auch nicht näher beschriebene (siehe Tabelle 11). Aus den Publikationen zu dieser Studie ging nicht klar hervor, ob es sich bei den in der Analyse berücksichtigten Frakturen ausschließlich um inzidente Frakturen handelte. Eingeschlossen wurden Frauen im Alter von 45 bis 54 Jahren und 9 Jahre nach Studienbeginn wurden Frakturen ab dem 50. Lebensjahr erfragt. Eine Autorenanfrage ergab jedoch, dass ausschließlich inzidente Frakturen in der Auswertung berücksichtigt wurden. Der Gruppenvergleich zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,096$).

Für diesen Endpunkt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung einer Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vor.

Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention

Die Ergebnisse von Barr 2005 umfassten Hüft-, Handgelenk-, Wirbelkörper- und nicht-osteoporosetypische Frakturen, die nicht näher spezifiziert wurden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für Personen mit Ereignis je Gruppe zugunsten der Interventionsgruppe. Für diesen Endpunkt wurde ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert.

Für diesen Endpunkt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor.

Tabelle 11: Teilziel 1a: „Klinisch manifeste Frakturen“[a]

Studien-name	Endpunkt / Fraktur-definition	Erhebungs-zeitraum	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[c] [95 %-KI] p-Wert	Endpunkt-spezifisches VzP
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention								
APOSS	Frakturen[d] / Selbstberichte, bestätigt durch radiologischen Bericht oder Krankenakte	9 Jahre oder ab dem Alter von 50 Jahren	**I:** 1241[e] **K:** 1184[e]	n. g.	n. g.	**I:** 109 **K:** 111	0,79 [0,60; 1,04] p = 0,096[f]	hoch
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention								
Barr 2005	Frakturen[g] / Selbstberichte, bestätigt durch radiologischen Bericht	1 bis 3 Jahre (MW 25,7 Monate)	**I:** 599 **K:** 1276	**I:** 24 **K:** 90[h]	n. g.	**I:** 24 **K:** 85.	0,54 [0,33; 0,87][i, j] 0,49 [0,30; 0,81][i, k]	hoch

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; MW = Mittelwert; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus; VzP = Verzerrungspotenzial

a: Auswertungen zu spezifischen Frakturtypen finden sich in Tabelle 12 bis Tabelle 14.
b: Angabe als Anzahl Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
c: Sofern nicht anders vermerkt.
d: Diese beinhalten: Hüft-, Handgelenk-, Wirbelkörper-, Oberarm-, Becken-, Knöchel-, Hand / Finger-, Bein-, Fuß / Zehen-, Rippen-, Schlüsselbein- und Gesichtsfrakturen, sowie „andere“, die nicht näher spezifiziert wurden. Eine gesonderte Darstellung im vorliegenden Bericht erfolgte für Hüftfrakturen (Tabelle 12), Handgelenkfrakturen (Tabelle 13) und klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (Tabelle 14). Anhand der Publikation bleibt unklar, ob es sich ausschließlich um inzidente Frakturen handelt, was dann allerdings positiv durch eine Autorenanfrage geklärt werden konnte (siehe Abschnitt 5.2.2.1).
e: Die als ITT-Analyse bezeichnete Auswertung berücksichtigte nur Frauen, für die eine Validierung der retrospektiv erfassten Frakturen vorlag und nicht N = 1433 (Interventionsgruppe) bzw. N = 1364 (Kontrollgruppe).
f: Hazard Ratio aus Cox Proportional Hazards-Modell, adjustiert für Alter, Gewicht und Größe.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht zum QUADAS und Modifikation für den vorliegenden Bericht (Fortsetzung)

g: Diese beinhalten: Hüft-, Handgelenk-, Wirbelkörper- und nichtosteoporosetypische Frakturen, die nicht näher spezifiziert wurden. Eine gesonderte Darstellung im vorliegenden Bericht erfolgte für Hüft- (Tabelle 12) und Handgelenkfrakturen (Tabelle 13) sowie klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (Tabelle 14).
h: Abgeleitet aus Tab. 3 der Publikation: Kontrollgruppe: Personen mit irgendeiner Fraktur N=85, davon 5 Personen mit multiplen Frakturen (Handgelenk + Hüfte, Handgelenk + Knöchel, Handgelenk + Schenkelhals, Handgelenk + Ellbogengelenk, davon 1 Kombination doppelt)
i: Angegeben als Odds Ratio, aufgrund der statistischen Methode (Cox-Modell) aber wahrscheinlich Hazard Ratio.
j: Keine Adjustierung.
k: Adjustiert nach Alter und Gewicht.

5.2.3.2 Frakturen im Bereich der Hüfte

Für Ergebnisse zu Frakturen im Bereich der Hüfte (im Folgenden: Hüftfrakturen) lieferten beide für dieses Teilziel eingeschlossenen Studien (APOSS und Barr 2005) Daten. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 12 dargestellt. Diese Ergebnisse stammten jeweils aus der im Abschnitt 5.2.3.1 dargestellten Gesamtauswertung.

Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention

APOSS zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied für die Anteile der Personen mit Hüftfrakturen. Der nachträglich selbst berechnete p-Wert betrug 1.

Es liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer Strategie mit Messung der Knochendichte mittels zentraler DXA vor.

Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralsstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention

Barr 2005 lieferte keine eindeutigen Angaben zu Ereignissen bzw. Personen mit Ereignissen für die Kontrollgruppe und keine Schätzer zur Darstellung von Gruppenunterschieden hinsichtlich dieses Endpunktes. Aufgrund der fehlenden Angaben waren keine eigenen Berechnungen möglich.

Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung der QUS und / oder Risikofaktoranalyse als Intervention vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „Frakturen im Bereich der Hüfte“ weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor.

Tabelle 12: Teilziel 1a: „Hüftfrakturen“

Studienname	Frakturdefinition	Erhebungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[a]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[b] [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention								
APOSS	Selbstberichte bestätigt durch radiologischen Befund oder Krankenakte[c]	9 Jahre oder ab dem Alter von 50 Jahren	**I:** 1241[d] **K:** 1184[d]	n. g.	n. g.	**I:** 3[e] **K:** 3[e]	n. g. p = 1[f]	hoch
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention								
Barr 2005	Selbstberichte bestätigt durch radiologischen Bericht	1 bis 3 Jahre (MW: 25,7 Monate)	**I:** 599 **K:** 1276	**I:** 4 **K:** n. g.[g]	n. g.	**I:** 4 **K:** n. g.[g]	n. g.	hoch

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; MW = Mittelwert; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus; VzP = Verzerrungspotenzial

a: Angabe als Anzahl der Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
b: Sofern nicht anders vermerkt.
c: Anhand der Publikation bleibt unklar, ob es sich ausschließlich um inzidente Frakturen handelt, was dann allerdings positiv durch eine Autorenanfrage geklärt werden konnte (siehe Abschnitt 5.2.2.1).
d: Die als ITT-Analyse bezeichnete Auswertung berücksichtigte nur Frauen, für die eine Validierung der retrospektiv erfassten Frakturen vorlag und nicht N = 1433 (Interventionsgruppe) bzw. N = 1364 (Kontrollgruppe).
e: Da die Gesamtsumme der berichteten Frakturereignisse / Gruppe sortiert nach Frakturtyp die Summe der Personen mit klinisch manifesten Frakturen / Gruppe ergibt, wurde für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass es sich bei den berichteten Werten um Personen mit Ereignis / Gruppe handelt.
f: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.
g:Aufgrund der fehlenden Information, welche der in Tabelle 11 dargestellten Frakturkombinationen doppelt aufgetreten ist, kann die Zahl der Ereignisse bzw. der Anzahl der Personen mit Ereignis für Hüftfraktur in der Kontrollgruppe nicht eindeutig bestimmt werden.

5.2.3.3 Radiusfrakturen

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse zum Auftreten von distalen Radiusfrakturen (im Folgenden: Handgelenkfrakturen) beschrieben.

Beide in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (APOSS und Barr 2005) berichteten hierzu Daten. Auch diese stammten jeweils aus der Gesamtauswertung, die in Abschnitt 5.2.3.1 dargestellt ist.

Versorgungsstrategie mit DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention

Für APOSS zeigte sich kein Unterschied zur Anzahl von Frauen mit Handgelenkfraktur zwischen den Gruppen. Ebenso wies der nachträglich selbst berechnete p-Wert auf keinen statistisch signifikanten Unterschied hin ($p = 0,902$).

Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Strategie mit Messung der Knochendichte mittels zentraler DXA vor.

Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention

Für Handgelenkfrakturen berichtete Barr 2005 zwar jeweils Daten zu Anzahl von Ereignissen pro Gruppe bzw. Personen mit Ereignis pro Gruppe, allerdings wurden keine Schätzer zur Darstellung von Gruppenunterschieden hinsichtlich dieses Endpunktes angegeben. Eigene Berechnungen sind aufgrund Unklarheiten hinsichtlich der zugrundeliegenden Population nicht möglich (siehe hierzu Fußnoten zur Einschätzung des Verzerrungpotenzials auf Endpunktebene in Tabelle 9).

Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung der QUS und / oder Risikofaktoranalyse als Intervention vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann für den Endpunkt „Radiusfrakturen“ weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention abgeleitet werden.

Tabelle 13: Teilziel 1a: „Handgelenkfrakturen“

Studienname	Frakturdefinition	Erhebungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[a]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[b] [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention								
APOSS	Selbstberichte bestätigt durch radiologischen Befund oder Krankenakte[c]	9 Jahre oder ab dem Alter von 50 Jahren	**I:** 1241[d] **K:** 1184[d]	n. g.	n. g.	**I:** 34[e] **K:** 34[e]	n. g. p = 0,902[f]	hoch
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention								
Barr 2005	Selbstberichte bestätigt durch radiologischen Bericht	1 bis 3 Jahre (MW: 25,7 Monate)	**I:** 599 **K:** 1276	**I:** 6 **K:** 22	n. g.	**I:** 6 **K:** 17	n. g.	hoch

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; MW = Mittelwert; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus; VzP = Verzerrungspotenzial

a: Angabe als Anzahl der Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
b: Sofern nicht anders vermerkt.
c: Anhand der Publikation bleibt unklar, ob es sich ausschließlich um inzidente Frakturen handelt, was dann allerdings positiv durch eine Autorenanfrage geklärt werden konnte (siehe Abschnitt 5.2.2.1).
d: Die als ITT-Analyse bezeichnete Auswertung berücksichtigte nur Frauen, für die eine Validierung der retrospektiv erfassten Frakturen vorlag und nicht N = 1433 (Interventionsgruppe) bzw. N = 1364 (Kontrollgruppe).
e: Da die Gesamtsumme der berichteten Frakturereignisse / Gruppe sortiert nach Frakturtyp die Summe der Personen mit klinisch manifesten Frakturen / Gruppe ergibt, wird davon ausgegangen, dass es sich bei den berichteten Werten um Personen mit Ereignis / Gruppe handelt.
f: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.

5.2.3.4 Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen

Die Ergebnisse zum Auftreten von klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen sind in Tabelle 14 dargestellt.

Beide für dieses Teilziel eingeschlossenen Studien (APOSS und Barr 2005) lieferten Ergebnisse für diesen Frakturtyp. Diese Daten stammten wiederum jeweils aus der im Abschnitt 5.2.3.1 dargestellten Gesamtauswertung.

Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention

APOSS zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied für die Anteile der Frauen mit klinisch manifester Wirbelkörperfraktur. Der nachträglich selbst berechnete p-Wert betrug 1.

Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Strategie mit Messung der Knochendichte mittels zentraler DXA vor.

Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention

Auch für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen berichtete Barr 2005 zwar jeweils Daten zu Anzahl von Ereignissen pro Gruppe bzw. Personen mit Ereignis pro Gruppe, allerdings wurden keine Schätzer zur Darstellung von Gruppenunterschieden hinsichtlich dieses Endpunktes angegeben. Eigene Berechnungen sind aufgrund Unklarheiten hinsichtlich der zugrundeliegenden Population nicht möglich (siehe hierzu Fußnoten zur Einschätzung des Verzerrungpotenzials auf Endpunktebene in Tabelle 9).

Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung der QUS und / oder Risikofaktoranalyse als Intervention vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen“ weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor.

Tabelle 14: Teilziel 1a: „Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur“

Studienname	Erhebungs-zeitraum	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[a]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[b] [95 %-KI] p-Wert	Endpunkt-spezifisches VzP
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention							
APOSS	9 Jahre oder ab dem Alter von 50 Jahren[c]	**I:** 1241[d] **K:** 1184[d]	n. g.	n. g.	**I:** 2[e] **K:** 2[e]	n. g. p = 1[f]	hoch
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention							
Barr 2005	1 bis 3 Jahre (MW: 25,7 Monate)	**I:** 599 **K:** 1276	**I:** 2 **K:** 12	n. g.	**I:** 2 **K:** 12	n. g.	hoch

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; MW = Mittelwert; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung; vs. = versus; VzP = Verzerrungspotenzial

a: Angabe als Anzahl der Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
b: Sofern nicht anders vermerkt.
c: Anhand der Publikation bleibt unklar, ob es sich ausschließlich um inzidente Frakturen handelt, was dann allerdings positiv durch eine Autorenanfrage geklärt werden konnte (siehe Abschnitt 5.2.2.1).
d: Die als ITT-Analyse bezeichnete Auswertung berücksichtigte nur Frauen, für die eine Validierung der retrospektiv erfassten Frakturen vorlag und nicht N = 1433 (Interventionsgruppe) bzw. N = 1364 (Kontrollgruppe).
e: In der Publikation fehlt eine nähere Beschreibung, sodass unklar ist, ob es sich um klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen oder um radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen handelt. Von den Autoren wurden sie jedoch im Rahmen der klinisch manifesten Frakturen berichtet, die radiologische bestätigt waren.
f: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test.

5.2.3.5 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen und Schmerzen

Hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

5.2.3.6 Frakturassoziierte Mortalität

Auch hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

5.2.3.7 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen

Für diesen Endpunkt berichtete nur eine Studie Daten (APOSS). Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt. Die Daten beziehen sich lediglich auf eine Teilmenge beider Studienarme, die bereits 2 Jahre nach Studienbeginn Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhielten. Solche Daten fanden sich nicht für die Beobachtungsdauer von 9 Jahren. Zum Einsatz kamen jeweils validierte Instrumente: der Fragebogen SF-36 [126], ein Instrument zur Messung von Angst (State-Trait Angst Inventar nach Spielberg) [127] sowie ein symptomspezifischer Fragebogen zur Menopause aus dem der Kupperman Index berechnet wurde [128].

Für keinen der berichteten Scrores wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe beschrieben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor.

Tabelle 15: Teilziel 1a: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studienname	**Messinstrument für Lebensqualität**[a]	Erhebungs-zeitraum	**Ausgewertete Personen N**	**Score / Gruppe**[b]	**Mittelwertdifferenz**[c] **[95 %-KI]** **p-Wert**	**Endpunkt-spezifisches VzP**
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention						
APOSS[d]	Short Form 36 (SF-36)[e]	2 Jahre				hoch
	Körperliche Funktionsfähigkeit		**I:** 611 **K:** 601	**I:** 80,4 (23,4) **K:** 81,1 (22,0)	[-1,9; 3,2] p = 0,62	
	Soziale Funktionsfähigkeit		**I:** 610 **K:** 606	**I:** 85,3 (23,1) **K:** 85,0 (22,5)	[-2,9; 2,2] p = 0,80	
	Körperliche Rollenfunktion		**I:** 600 **K:** 595	**I:** 75,8 (36,9) **K:** 78,8 (35,1)	[-1,2; 7,0] p = 0,16	
	Emotionale Rollenfunktion		**I:** 595 **K:** 591	**I:** 79,3 (35,6) **K:** 78,1 (35,4)	[-5,3; 2,8] p = 0,54	
	Psychisches Wohlbefinden		**I:** 610 **K:** 605	**I:** 71,7 (18,3) **K:** 71,4 (18,6)	[-2,4; 1,8] p = 0,80	
	Vitalität		**I:** 610 **K:** 604	**I:** 59,0 (21,0) **K:** 58,9 (20,8)	[-2,5; 2,2] p = 0,91	
	Körperliche Schmerzen		**I:** 611 **K:** 60	**I:** 73,8 (25,8) **K:** 73,3 (24,9)	[-3,3; 2,4] p = 0,73	
	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung		**I:** 600 **K:** 597	**I:** 69,7 (21,7) **K:** 69,8 (20,8)	[-2,3 2,5] p = 0,93	
	State-Trait Angst Inventar nach Spielberg[f]		**I:** 581 **K:** 566	**I:** 37,3 (13,4) **K:** 37,5 (12,9)	[-1,3; 1,8] p = 0,76	
	Kupperman Index[g]		**I:** 534 **K:** 530	**I:** 18,1 (10,0) **K:** 18,1 (10,1)	[-1,2; 1,2] p = 0,98	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Teilziel 1a: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Fortsetzung)

APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; n. g. = nicht genannt; vs. = versus; VzP = Verzerrungspotenzial

a: ggf. Darstellung einzelner Domänen des verwendeten Instruments zur Erfassung der Lebensqualität.
b: Angabe als Mittelwert des jeweiligen Scores bei ausgewerteten Personen.
c: Sofern nicht anders vermerkt.
[d]: Die für den Endpunkt „Lebensqualität“ berichteten Daten beziehen sich lediglich auf eine Teilmenge der Gesamtpopulation, die in der Publikation von Torgerson et al. aus dem Jahr 1997 berichtet wurden.
e: Validiertes Instrument [126]; je höher der Score, desto besser der Gesundheitstatus.
f: Instrument zur Messung von Angst [127]; je höher der Score, desto ängstlicher der Antwortgebende.
g: Symptomspezifischer Fragebogen zur Menopause [128]; je höher der Summenscore der teilweise gewichteten Einzel-Scores, desto ausgeprägter die Symptomatik.

5.2.3.8 Unerwünschte Ereignisse und Gründe für den Studienabbruch

- **Unerwünschte Ereignisse**

Die eingeschlossenen Studien zur Prüfung der Anwendung einer Knochendichtemessung als Intervention berichteten keine Daten zu unerwünschten Ereignissen – weder aufgrund der Messung noch aufgrund der Behandlung.

- **Gründe für Studienabbruch**

Für beide eingeschlossenen Studien wurden Studienabbrecher dargestellt. Wie Tabelle 16 zeigt, standen die berichteten Gründe insbesondere im Zusammenhang mit der Beantwortung bzw. Nicht-Zustellbarkeit der jeweils im Rahmen der Datenerhebung zum Einsatz gekommenen Fragebögen. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht als Gründe genannt.

Todesfälle ließen sich nur aus APOSS extrahieren. Eigene Berechnungen zeigten keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (p = 0,740). Für Barr 2005 war eine Darstellung der Todesfälle nicht möglich, da diese gemeinsam mit Studienabbrüchen durch Umzug berichtet wurden.

Darüber hinaus wurde für Barr 2005 keine statistische Maßzahl zur Analyse eines Gruppenunterschiedes berechnet, da es sich aufgrund der unterschiedlichen Anzahl von geplanten Kontaktaufnahmen nach Randomisierung und einer statistisch signifikant längeren Beobachtungsdauer der Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe um einen unfairen Vergleich handelte.

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Gründe für Studienabbruch wurde lediglich für APOSS berichtet. Dieser lag bezüglich des Abbruchs aufgrund eines Umzugs zugunsten der Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um keinen für die vorliegende Bewertung zu berücksichtigenden Schadensaspekt handelt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen häufigeren Studienabbruch bei Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor. Dies gilt im Rahmen einer Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT für Frauen ohne Vorfraktur im Alter von 45 bis 54 Jahren bzw. mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitamin-supplement für postmenopausale Frauen ohne Vorfraktur, die wenigstens 70 Jahre alt sind.

Tabelle 16: Teilziel 1a: „Gründe für Studienabbruch“

Studienname	Unerwünschte Wirkungen N (%)	Protokollabweichungen N (%)	Andere Gründe N (%)	Mortalität N (%)
Versorgungsstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention				
APOSS	n. g.	n. g.	**keine Antwort auf den Fragebogen** I: 614 (25,6) K: 628 (26,2) p = 0,668[a] **verzogen**[c] I: 94 (3,92) K: 150 (6,25) p < 0,001[a] **nicht ausgefüllter Fragebogen** I: 85 (3,5) K: 93 (3,9) p = 0,593[a] **Fragebogen nicht zustellbar** I: 91 (3,8) K: 80 (3) p = 0,436[a] **Patientenwunsch** I: 6 (0,3) K: 1 (0,0) p = 0,125[a]	**I:** 77 (3,2)[b] **K:** 78 (3,3)[b] p = 1[a]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Teilziel 1a: „Gründe für Studienabbruch“ (Fortsetzung)

Studienname	Unerwünschte Wirkungen N (%)	Protokollabweichungen N (%)	Andere Gründe N (%)	Mortalität N (%)
Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention				
Barr 2005	n. g.	n. g.	***Teilnahme an der Screeninguntersuchung:*** **telefonische Absage oder Nicht-Erscheinen** **I:** 187 (21,0) **K:** nicht anwendbar **verstorben oder verzogen** **I:** 13 (1,5) **K:** nicht anwendbar ***Fragebogenübermittlung 1-3 Jahre nach erster Kontaktaufnahme:*** **verstorben oder verzogen** **I:** 22 (3,2)[d, e] **K:** 96 (5,9)[d, e]	siehe „Andere Gründe“

ggf. = gegebenenfalls; HRT = Hormonersatztherapie; vs. = versus; APOSS = Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study; n. g. = nicht genannt; QUS = Quantitative Ultraschallmessung

a: Eigene Berechnung: exakter Fisher-Test.
b: Eigene Berechnung: Prozentwerte.
c:Eigene Berechung: Zusammenfassung der Kategorien *verzogen* und *verzogen vor Fragebogen*.
d: Bezieht sich für die Interventionsgruppe auf die 690 Frauen, die an der Screeninguntersuchung teilgenommen haben und für die Kontrollgruppe auf alle zu Studienbeginn randomisierten.
e: Keine Berechnung einer statistischen Maßzahl, da es sich um einen ungleichen Vergleich handelt: unterschiedliche Anzahl von Versuchen der Kontaktaufnahme in Verbindung mit statistisch signifikant längeren Beobachtungsdauer der Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe.

5.2.3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Teilziel 1a

Es wurden 2 Studien identifiziert, die eine Versorgungsstrategie mit einem Verfahren zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos, einschließlich der sich daraus ergebenden Behandlungskonsequenzen, mit einer Strategie ohne Intervention vergleichend untersuchten. Eine dieser Studien untersuchte die Anwendung der zentralen DXA mit nachfolgender Empfehlung zur HRT bei positivem Befund und die andere Studie eine Versorgungsstrategie mit QUS und / oder Risikofaktoranalyse mit nachfolgender Empfehlung zur Verschreibung eines Kalzium- und Vitamin D Supplements bei positivem Befund.

Insgesamt wurden 7315 Frauen randomisiert, die zwischen 45 und 54 Jahre (das mittlere Alter zu Baseline wurde nicht angeben) bzw. durchschnittlich ca. 77 Jahre alt waren.

In einer der beiden Studien ergab sich aus einer Autorenanfrage, dass der Anteil von Frauen mit osteoporosetypischen Vorfrakturen weniger als 20 % betrug und für die andere Studie konnte für die vorliegende Bewertung nicht ausgeschlossen werden, dass der Anteil unterhalb von 20% lag

Einer der beiden Studien musste auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden. Für beide Studien war das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch einzuschätzen, was hauptsächlich auf einer inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips beruhte.

Für beide Vergleiche wurden Ergebnisse zu klinisch manifesten Frakturen und spezifischen Frakturtypen berichtet. Barr 2005 lieferte keine für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbaren Daten für Gruppenvergleiche bezüglich der spezifischen Frakturtypen. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtete nur eine Studie und diese lediglich für eine Teilmenge beider Studienarme zum Zeitpunkt von 2 Jahren nach Studienbeginn, obwohl die Frakturendpunkte 9 Jahre nach Randomisierung erhoben wurden. Daten zu frakturassoziierten Funktionseinschränkungen und Schmerzen bzw. frakturassoziierter Mortalität konnten den eingeschlossenen Studien nicht entnommen werden. Ebenso wurden für beide Studien keine Daten zu unerwünschten Ereignissen berichtet.

Zusammenfassende Aussagen (alle Interventionen)

In Tabelle 17 sind die zusammenfassenden Aussagen für alle Endpunkte und Interventionen dargestellt, für die Daten in den Studien berichtet wurden. Zusammenfassend gilt für Frauen ohne vorbestehende osteoporosetypische Vorfrakturen:

Klinisch manifeste Frakturen, Hüftfrakturen, Handgelenkfrakturen, klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen: Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der

Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor.

Frakturassoziierte funktionseinschränkungen und Schmerzen, frakturassoziierte Mortalität: Hierzu wurden in den eingschlossenen Studien keine Daten berichtet.

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor.

Unerwünschte Ereignisse und Gründe für Studienabbrüche: Die eingeschlossenen Studien zur Prüfung der Anwendung einer Knochendichtemessung als Intervention berichteten keine Daten zu unerwünschten Ereignissen. Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen häufigeren Studienabbruch bei Anwendung eines Verfahrens zur Diagnostik der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos als Intervention vor.

Tabelle 17: Teilziel 1a: Zusammenfassung: Effekte einer Knochendichtemessung als Intervention mit endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial und Beleglage

Studiename	**Frakturtypen**				**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Studienabbruch**[a]	**VzP Endpunkt**
	Klinisch manifest	**Hüfte**	**Handgelenk**	**Klinisch manifest: WK**			
Versorgungstrategie mit zentraler DXA + ggf. HRT vs. keine Intervention							
APOSS	↔	↔	↔	↔	↔[b]	↔	Hoch
Versorgungsstrategie mit QUS und/oder Risikofaktoranalyse + ggf. Mineralstoff- / Vitaminsupplement vs. keine Intervention							
Barr 2005	↑	[-]	[-]	[-]	-	[-][c]	Hoch
Beleglage	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	

H = Hoch; N = Niedrig; VzP = Verzerrungspotenzial; UE = unerwünschte Ereignisse; WK = Wirbelkörperfraktur; T = T-Score

↔ = keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle

↑ / ↓ = statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Intervention / zugunsten Kontrolle

🡅 / 🡇 = Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Intervention / bezüglich der Kontrolle

⇔ = Weder Beleg für noch Hinweis auf einen Gruppenunterschied

[-] = Es liegen unzureichende Daten vor.

- = Dieses Zielkriterium wurde nicht untersucht bzw. es lagen in der Publikation keine Daten vor

a: Berücksichtigt werden diejenigen Gründe, für die nicht ausgeschlossen werden kann, dass sie im Zusammenhang mit der Intervention oder einem patientenrelevanten Endpunkt stehen, bspw. Abbruch der Studie auf Patientenwunsch (Gründe wie verzogen oder nicht zustellbare Fragebögen wurden hier nicht dargestellt.)

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Teilziel 1a: Zusammenfassung: Effekte einer Knochendichtemessung als Intervention mit endpunktbezogenem Verzerrungspotential und Beleglage (Fortsetzung)

b: Die für den Endpunkt „Lebensqualität“ berichteten Daten beziehen sich lediglich auf eine Teilmenge der Gesamtpopulation, die in der Publikation von Torgerson et al. aus dem Jahr 1997 berichtet werden.
c: Berichteter Gruppenunterschied in Barr 2005 nicht interpretierbar.

5.2.4 Teilziel 1b: Resultierender Studienpool der Therapiestudien

Es wurden 14 Studien identifiziert, die die Wirksamkeit eines an eine niedrige Knochendichte geknüpften therapeutischen Ansatzes zur Reduktion des Frakturrisikos an den dort eingeschlossenen Patienten mit primärer Osteoporose untersuchten. Eine weitere Studie untersuchte eine Population mit Mukoviszidose und sekundärer Osteoporose. Diese Patienten sollten anhand ihrer verminderten Knochendichte diagnostiziert worden sein und bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine osteoporosetypischen Frakturen (im weiteren Verlauf als „Vorfrakturen“ bezeichnet) erlitten haben. Zumindest sollte der Anteil der Personen mit Vorfrakturen in einer Studie 20 % nicht überschreiten. Die eingeschlossenen Studien zur primären Osteoporose konnten 10 Vergleichen zugeordnet werden: 7 dieser Vergleiche enthielten jeweils ein Arzneimittel (11 Studien, 22 Publikationen) – wobei eine Studie 2 Vergleiche enthielt -, 2 Vergleiche enthielten ein Nahrungsergänzungsmittel (2 Studien, 5 Publikationen) und ein Vergleich eine bewegungsbezogene Intervention (eine Studie, eine Publikation). Die Studien zu den Nahrungsergänzungsmitteln und der bewegungsbezogenen Intervention werden jeweils nach den Vergleichen zu den Arzneimitteln dargestellt. Danach folgt die Darstellung der Studie zur sekundären Osteoporose.

Tabelle 18: Teilziel 1b: Studienpool der Therapiestudien

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Nutzenbewertung
Primäre Osteoporose			
Alendronat vs. Placebo			
Liberman 1995	Liberman UA et al. N Engl J Med 1995; 333(22): 1437-1443. Meunier JP. Br J Rheumatol 1997; 36(Suppl 1): 15-19.	[129] [130]	ja
FIT	Black DM et al. Osteoporosis Int 1993; 3(Suppl 3): S29-S39. Cummings SR et al. JAMA 1998; 280(24): 2077-2082. Quandt SA et al. Mayo Clin Proc 2005; 80(3): 343-349. Ryder KM et al. J Gen Intern Med 2008; 23(8): 1177-1181.	[131] [132] [133] [134]	ja
Risedronat vs. Placebo			
McClung 2001	McClung MR et al. N Engl J Med 2001; 344(5): 333-340.	[135]	ja
Boonen 2009	Boonen S et al. J Bone Miner Res 2009; 24(4): 719-725	[119]	ja
Strontium Ranelat vs. Placebo			
TROPOS	Meunier PJ et al. Osteoporos Int 2003; 14(Suppl 3): S66-S76. Reginster JY et al. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5): 2816-2822.	[136] [137]	ja
Fluorid vs. Placebo			
Reginster 1998	Reginster JY et al. Ann Int Med 1998; 129(1): 1-8.	[138]	ja
Ringe 1998	Ringe JD et al. Osteoporosis Int 1998; 8(1): 47-52.	[139]	ja
Sebert 1995	Sebert JL et al. Osteoporosis Int 1995; 5(2): 108-114.	[140]	ja
Kalzitonin vs. Placebo			
Overgaard 1992	Overgaard K et al. BMJ 1992; 305(6853): 556-561.	[141]	ja
Raloxifen vs. Placebo			
MORE	Ettinger B et al. JAMA 1999; 282(7): 637-645. Delmas P et al. J Clinical Endocrinol Metab 2002; 87(8): 3609-3617. Delmas P et al. Bone 2003; 33(4): 522-532. Johnell O et al. J Fam Prac 2004; 53(10): 789-796. Kanis J et al. Bone 2003; 33(3): 293-300. Siris E et al. Osteoporos Int 2002; 13(11): 907-913.	[142] [143] [144] [145] [146] [147]	ja
Silverman 2008	Silverman SL et al. J Bone Miner Res 2008; 23(12): 1923-1934. Archer DF et al. Menopause 2009; 16(6): 1109-1115.	[148] [149]	ja
Bazedoxifen vs. Placebo			
Silverman 2008	*Siehe Silverman 2008 unter „Raloxifen vs. Placebo“*	[148]	ja
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo			
Alexandersen 2001	Alexandersen P et al. JAMA 2001; 285(11): 1482-1488. Reginster JY et al. Calcif Tissue Int 1997; 61(Suppl 1): S28-S32.	[150] [151]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Teilziel 1b: Studienpool der Therapiestudien (Fortsetzung)

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Nutzenbewertung
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo			
ECKO	Cheung AM et al. PLoS Med 2008; 5(10): e196	[74]	ja
	Cheung AM . Evaluation of the clinical use of vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia: ECKO protocol 2001 [online]; 2001	[152]	
	Cheung AM. Evaluation of the clinical use of vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (the ECKO trial): research protocol; CIHR renewal 2004; ECKO extension protocol 2005 [online]; 2005.	[153]	
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung			
Korpelainen 2004	Korpelainen R et al. Osteoporos Int 2004; 17(1): 109-118.	[84]	ja
Sekundäre Osteoporose			
Zoledronat vs. Placebo			
Chapman 2009	Chapman I et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70(6): 838-846.	[154]	ja
ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis; vs. = versus			

5.2.5 Charakteristika der bewerteten Therapiestudien

5.2.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 19 bis Tabelle 23 sind Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien, zu Spezifika der Interventionen, Details zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie zum jeweils betrachteten Patientenkollektiv aufgeführt.

Die Studien verwendeten häufig die Bezeichnungen „periphere Frakturen“ oder „nicht vertebrale Frakturen“. Gemeinhin werden als periphere Frakturen alle Frakturtypen außer Wirbelkörper- sowie Gesichts- oder Schädelfrakturen bezeichnet. Als nicht vertebral werden alle Frakturtypen außer Wirbelkörperfrakturen bezeichnet. Allerdings werden diese Bezeichnungen nicht einheitlich verwendet bzw. eine Definition, welche Frakturarten darunter zu verstehen sind, fehlte meist in den Studienpublikationen. Im vorliegenden Bericht wird daher der Begriff „klinisch manifeste Frakturen“ verwendet. Sofern in den Publikationen Informationen dazu vorlagen, um welche Frakturtypen es sich handelte, werden diese genannt.

5.2.5.1.1 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo bei primärer Osteoporose

Die Anzahl der randomisierten Patienten lag zwischen 64 und 5445 (Median: 994; insgesamt: 25 636). Allerdings waren für den vorliegenden Bericht nicht immer die Ergebnisse der kompletten Studienpopulation relevant. So wurden Ergebnisse ausschließlich für Populationsanteile ohne Vorfrakturen extrahiert, sofern diese angegeben waren. Wenn nur Ergebnisse aus Subpopulationen verwendet wurden, wird dies an entsprechender Stelle dargestellt. In 3 Studien wurden klinisch manifeste Frakturen als primäres Zielkriterium definiert (Fracture Intervention Trial [FIT], McClung 2001, Treatment of Peripheral Osteoporosis [TROPOS]). Insgesamt handelte es sich in allen Studien um stark selektierte Populationen (siehe Tabelle 21). Die detaillierte Darstellung der eingeschlossenen Studien folgt der Gliederung der Vergleiche:

- Alendronat vs. Placebo
- Risedronat vs. Placebo
- Strontium Ranelat vs. Placebo
- Fluorid vs. Placebo
- Kalzitonin vs. Placebo
- Raloxifen vs. Placebo
- Bazedoxifen vs. Placebo

Alendronat vs. Placebo

Für diesen Vergleich wurden über die systematische Literaturrecherche 2 RCTs (6 Publikationen) identifiziert (Liberman 1995, FIT). Beide Studien wurden multizentrisch durchgeführt und schlossen postmenopausale Frauen ein. FIT bestand aus 2 sogenannten Substudien (FIT I und FIT II). In diesen wurden jeweils Frauen mit vorbestehenden vertebralen Frakturen (FIT I) bzw. Frauen ohne solche Frakturen (FIT II) getrennt voneinander untersucht. In die vorliegende Nutzenbewertung geht gemäß den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts nur die letztgenannte Population ein (im Folgenden als FIT benannt). Insgesamt betrug die eingeschlossene Patientenzahl in den Studien 994 bzw. 4432 (insgesamt: 5426).

Bei FIT war die Behandlungsdauer laut Designpublikation [131] auf 54 Monate geplant, jedoch wurde für diesen Zeitpunkt keine Publikation der Ergebnisse identifiziert. Durchgeführt wurden die Studien sowohl in Übersee als auch in Europa, jedoch befand sich kein Studienzentrum in Deutschland.

Der als Einschlusskriterium definierte Knochendichtebefund bei FIT war als T-Score von ≤ -2 definiert. Aufgrund einer Aktualisierung der Referenzdatenbank zur Ableitung des T-Scores nach Abschluss der Rekrutierung hatte sich dieser T-Score allerdings auf ≤ -1,6 verschoben, was von den Autoren bereits in der Ergebnisdarstellung berücksichtigt wurde. Da sowohl Personen mit leicht als auch mit stark erniedrigter Knochendichte eingeschlossen wurden, lassen sich Aussagen zur Interaktion von Knochendichte und Therapieeffekten machen. Definierte Ausschlusskriterien der Studien waren Erkrankungen der Knochen, des Gastrointestinaltrakts, Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie die Einnahme knochenwirksamer Medikamente.

Das mittlere Alter der Patientinnen lag in den beiden Studien bei 64 und 67 Jahren. Der Anteil der Frauen mit Vorfrakturen lag jeweils über 20 %, bei Liberman 1995 jedoch nur knapp darüber. Hier bezog sich diese Angabe nicht auf die randomisierten, sondern auf die sogenannten evaluierbaren Frauen (Frauen mit mindestens einer Röntgenfolgeaufnahme [88,6 %]), sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Anteil der randomisierten Frauen mit Vorfrakturen kleiner als 20 % war. In FIT lag der Anteil von Frauen mit vorbestehenden nicht vertebralen Frakturen zwar bei über 30 %, allerdings wurde für die vorliegende Bewertung aus den nachfolgend beschriebenen Gründen davon ausgegangen, dass der Anteil von osteoporosetypischen Frakturen unter 20 % lag. Es wurden für die Studie alle Frakturen nach dem 45. Lebenjahr erfasst, sodass davon auszugehen ist, dass hierunter auch nicht osteoporosetypische Frakturen subsumiert wurden. Mithilfe einer weiteren Publikation zu FIT (Ryder et al. 2008 [134]) ließen sich hierzu weitere Rückschlüsse ziehen. Diese Arbeit dokumentierte detaillierte Frakturdaten für die Subgruppe der Frauen mit einem T-Score zwischen -2,5 und -1,6. Ryder et al. 2008 stellten in ihrer Untersuchung Frauen mit nicht vertebralen Vorfrakturen den Frauen ohne solche Vorfrakturen gegenüber. Sie beschreiben auch, dass bei der Erhebung der Frakturen zwar nicht die jeweilige Ursache, aber die

Frakturlokalisation mit erhoben wurde. Aus den zur Verfügung stehenden Informationen der Publikationen lässt sich nun die Annahme ableiten, dass die Rate der osteoporosetypischen nicht vertebralen Vorfrakturen unterhalb von 20 % lag (zur genauen Herleitung siehe Anhang A).

Die Interventionsgruppen erhielten entweder Dosen von 5, 10 oder 20 mg Alendronat (Liberman 1995) oder die Dosis wurde im Verlauf der Behandlung von 5 auf 10 mg gesteigert (FIT). Bei Liberman 1995 erhielten alle Frauen Kalzium als Begleitbehandlung, bei FIT erhielten Frauen mit einer Kalziumaufnahme von unter 1000 mg/Tag Kalzium und Vitamin D.

Risedronat vs. Placebo

Zur Untersuchung von Risedronat wurden für die vorliegende Nutzenbewertung 2 RCTs (2 Publikationen) identifiziert (McClung 2001, Boonen 2009). Beide Studien wurden multizentrisch durchgeführt. Während McClung 2001 Frauen untersuchte, waren es bei Boonen 2009 Männer. McClung 2001 umfasste 2 Studienpopulationen: in beiden Populationen wurden die Patientinnen randomisiert entweder einem Studienarm mit Risedronat oder einem Placebo-Arm zugewiesen. Die beiden Populationen unterschieden sich durch ihr Alter: Für Gruppe 1 wurden Frauen von 70 bis 79 Jahren rekrutiert, für Gruppe 2 waren es Frauen im Alter von 80 Jahren und älter. In Gruppe 2 wurde die Indikation zur Behandlung nur für 16 % der Frauen über einen Knochendichtebefund gestellt. Da dies nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entspricht, wird nachfolgend nur Gruppe 1 beschrieben und in die vorliegende Bewertung einbezogen. In die relevante Gruppe wurden somit 5445 postmenopausale Frauen eingeschlossen. Der Anteil von Frauen mit Vorfrakturen lag höher als 20 %, allerdings wurden die Ergebnisse stratifiziert nach Vorfrakturen analysiert. Für Boonen 2009 beruhten die Ergebnisse zunächst auf einer Population, bei der der Anteil von Männern mit Vorfrakturen höher als 20 % war. Auf eine Autorenanfrage nach getrennten Auswertungen von Männern ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen, wurden solche Daten für klinisch manifeste Frakturen sowie unerwünschte Ereignisse jedoch zur Verfügung gestellt, sodass die Studie eingeschlossen und in die Nutzenbewertung aufgenommen werden konnte. In diese Studie wurden insgesamt 284 Männer mit Osteoporose ab einem Alter von 30 Jahren eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug 36 (McClung 2001) bzw. 24 Monate (Boonen 2009). Die Studien fanden in Studienzentren Nordamerikas, Europas, des Libanon, Neuseelands und Australiens statt. Ob eines der Studienzentren auch in Deutschland lag, ist nicht berichtet.

In beiden Studien wurde die Knochendichte per zentraler DXA gemessen. Relevante Ausschlussgründe, die über andere Knochenerkrankungen, Krebs oder knochenwirksame Medikamente hinausgehen, wurden bei McClung 2001 nicht definiert. Abgesehen von Patienten mit primärem Hypogonadismus ohne Testosteron-Ersatz-Therapie wurden bei Boonen 2009 ansonsten Männer mit sekundärer Osteoporose von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Außerdem berichteten die Autoren, dass nach bereits begonnener

Rekrutierung ein zusätzlicher Ausschlussgrund herangezogen wurde: erhöhtes Frakturrisiko, definiert als > 1 osteoporosetypische Fraktur zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder Auftreten einer solchen 6 Monate vor Studienbeginn. Nähere Informationen hierzu fehlten.

Die Basisdaten bei Boonen 2009 bezogen sich auf die randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten (ITT-Population laut Studiendefinition). Der Vorfrakturstatus wurde lediglich für solche Studienteilnehmer angegeben, für die eine Beurteilung einer radiologischen Aufnahme der LWS zu Studienbeginn vollständig möglich war (89 % der ITT-Population). Das mittlere Alter lag in den Studien zwischen 60 und 74 Jahren, wobei die Patienten bei Boonen 2009 die jüngeren waren.

Die Behandlungsschemata der Interventionsgruppen unterschieden sich. Während die Frauen bei McClung 2001 Tagesdosen Risedronat von 2,5 mg oder 5 mg erhielten, erfolgte die Medikation für die Männer bei Boonen 2009 einmal wöchentlich mit 35 mg. Begleitend erhielten alle Studienteilnehmer Kalzium und Vitamin D.

Strontium Ranelat vs. Placebo

Ein multizentrischer RCT (2 Publikationen) wurde in die vorliegende Bewertung eingeschlossen (TROPOS). TROPOS ging eine Run-in-Phase voraus (Fracture International Run-in for Strontium ranelate Trial [FIRST]), in der die Frauen zunächst Kalzium und Vitamin D erhielten (mittlere Dauer [SD]: 101 [52] Tage). An FIRST schlossen sich 2 Studien mit unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien an: Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention Study (SOTI) und TROPOS. SOTI ging nicht in die vorliegende Bewertung ein, da mindestens eine radiologisch nachgewiesene vertebrale Vorfraktur Einschlusskriterium war [136]. War eine radiologische Aufnahme nicht möglich, wurden diese Patientinnen in TROPOS aufgenommen. Für TROPOS war die Durchführung radiologischer Aufnahmen zwar nicht zwingend, aber wurde für alle Patientinnen angestrebt. Insgesamt wurden für TROPOS 5091 gehfähige, postmenopausale Frauen randomisiert. Die geplante Studiendauer betrug 5 Jahre, die Hauptanalyse war allerdings für den Messzeitpunkt nach 3 Jahren vorgesehen. Die Studienzentren lagen in 11 europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, und in Australien.

Ausschlussgründe für die Studienteilnahme waren in erster Linie Knochenerkrankungen und andere Erkrankungen sowie Medikamente mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel.

Die Frauen waren im Mittel fast 77 Jahre alt. Der Anteil von Frauen mit Vorfrakturen lag bei ca. 55 %. Für die im vorliegenden Bericht als ergänzend darzustellende Zielgröße „vertebrale Frakturen“ wurden die Ergebnisse allerdings stratifiziert nach Vorfrakturstatus analysiert, nicht aber für die nicht vertebralen Frakturen. Basisdaten wurden für die Personen ohne Vorfrakturen nicht berichtet.

Als Begleitbehandlung zu Strontium Ranelat bzw. Placebo erhielten alle Frauen jeweils Kalzium und Vitamin D.

Fluorid vs. Placebo

Für diesen Vergleich standen 3 RCTs (3 Publikationen) für die vorliegende Nutzenbewertung zur Verfügung (Reginster 1998, Ringe 1998, Sebert 1995). Sofern angegeben, wurden die Studien mono- oder bizentrisch durchgeführt. Die eingeschlossene Patientenzahl lag zwischen 64 und 200 Frauen und Männer (insgesamt 358). In den Studien wurden jeweils unterschiedliche Populationen untersucht: postmenopausale Frauen mit Osteoporose (Reginster 1998), Männer mit beginnender idiopathischer Osteoporose (Ringe 1998) oder Frauen und Männer, die eine schwere Osteopenie aufwiesen (Sebert 1995). Die Behandlungsdauern lagen zwischen 24 und 48 Monaten. Sofern angegeben, wurden die Studien in westeuropäischen Ländern durchgeführt, auch in Deutschland.

In 2 Studien wurde die Knochendichte per DXA und einer Studie mittels DPA (Sebert 1995) gemessen. Kriterien für den Ausschluss von Personen waren in den Studien ähnlich definiert und konzentrierten sich auf andere Knochenerkrankungen, bei Reginster 1998 und Sebert 1995 auch auf Nierenfunktionsstörungen sowie die Einnahme von knochenwirksamen Medikamenten. Bei Reginster 1998 war es den eingeschlossenen Frauen erlaubt, eine laufende Hormontherapie fortzusetzen.

Bei Reginster 1998 wurden die Basisangaben nicht für die randomisierten Frauen, sondern getrennt für „evaluierbare“ bzw. „nicht evaluierbare“ Frauen angegeben. Als „nicht evaluierbar“ wurden dabei Patientinnen bezeichnet, für die keine bzw. nicht auswertbare röntgenologische Folgeaufnahmen vorlagen. Dieser Anteil betrug insgesamt 18 %. In Tabelle 22 sind die Angaben für die sogenannten „evaluierbaren“ Patienten dargestellt. Die Basisdaten bei Ringe 1998 bzw. Sebert 1995 bezogen sich ebenfalls nicht auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, sondern auf jeweils 94 % (ITT-Population) bzw. 81 % (Personen mit vorliegender Knochendichtemessung). Das mittlere Alter lag in den Studien zwischen 52 und 64 Jahren, wobei die Patienten bei Ringe 1998 die jüngsten waren. Nur bei Sebert 1995 wiesen die Patientinnen und Patienten keine vorab bestehenden Frakturen auf. Bei Reginster betrug der prozentuale Anteil der Raucherinnen pro Interventionsgruppe ca. 20 % und lag damit etwas höher als in der Kontrollgruppe (ca. 17 %).

Die Basisdaten der als „nicht evaluierbar“ bezeichneten Patienten bei Reginster 1998 (Intervention: 16 vs. Kontrolle: 20) unterschieden sich von den Daten der evaluierbaren Patienten darin, dass der Anteil der Frauen mit Vorfrakturen sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe größer war als bei den evaluierbaren Patienten (nicht evaluierbar: Intervention: 6,3 % vs. Kontrolle: 10,0 %). Darüber hinaus war der Anteil der Raucherinnen bei den nicht evaluierbaren Patienten größer (25,0 % vs. 35,0 %).

Die Behandlungsschemata der Interventionsgruppen unterschieden sich in den 3 Studien hinsichtlich der täglichen Einnahmedosis. Diese variierte zwischen 15 und 26 mg Fluorid. Alle Probanden dieser Studien erhielten Kalzium.

Kalzitonin vs. Placebo

Nur ein RCT (eine Publikation) wurde für diesen Vergleich identifiziert (Overgaard 1992). Für diese in Dänemark monozentrisch durchgeführte Studie wurden insgesamt 208 gesunde postmenopausale Frauen randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 24 Monate.

Die Knochendichte wurde per SPA am Unterarm gemessen. Ausschlussgründe waren in dieser Studie in erster Linie den Kalziumstoffwechsel beeinflussende Krankheiten und Medikamente sowie vorangegangene Herzinfarkte, Schlaganfälle und Krebserkrankungen.

Das mittlere Alter betrug 70 Jahre. Der Anteil der Patientinnen mit vertebralen Vorfrakturen an der Studienpopulation wurde bei allen Probandinnen mittels 2 verschiedener Methoden erhoben (Methode nach Kleerekoper bzw. Methode nach Melton, siehe Fußnoten in Tabelle 22). Insgesamt zeigte sich, dass der Anteil der Personen mit Vorfrakturen in den Interventionsgruppen deutlich höher war als in der Kontrollgruppe.

Die tägliche Salcatonindosis (Internationale Einheiten [IU]) unterschied sich in den 3 Interventionsgruppen (50 IU, 100 IU bzw. 200 IU). Alle Personen erhielten zusätzlich Kalzium.

Raloxifen vs. Placebo

Hierzu wurden 2 RCTs (8 Publikationen) in den vorliegenden Bericht eingeschlossen (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial [MORE], Silverman 2008). Silverman 2008 untersuchte neben Raloxifen auch Bazedoxifen (siehe hierzu unten). Die in der zu Silverman 2008 gehörenden Publikation Archer 2009 beschriebene sogenannte Substudie erfüllt aufgrund der Art der vorgenommenen Auswahl der Patientinnen nicht das geforderte Kriterium der Strukturgleichheit: es kann nicht von einem randomisierten Vergleich ausgegangen werden. Daten aus diesen Analysen wurden deshalb nicht in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Jedoch wurden in dieser Publikation zusätzliche Daten zu unerwünschten Ereignissen der Gesamtpopulation berichtet. Beide Studien waren multizentrisch angelegt. Insgesamt wurden bei Silverman 2008 zur Untersuchung des Vergleichs Raloxifen 60 mg vs. Placebo 3734 postmenopausale Frauen mit Osteoporose herangezogen. Bei MORE wurden ursprünglich 7705 postmenopausale Frauen randomisiert, diese Angabe bezieht sich jedoch auf 2 getrennt voneinander analysierte Studiengruppen: Für den Einschluss zur Gruppe 1 war eine erniedrigte Knochendichte notwendig. In Gruppe 2 mussten die Patienten neben einer erniedrigten Knochendichte auch bestehende vertebrale Vorfrakturen aufweisen. Daher ist für die vorliegende Bewertung nur Gruppe 1 relevant. In diese Gruppe wurden 5064 Frauen rekrutiert, von denen allerdings nur für 4524 Frauen mindestens eine Röntgenfolgeaufnahme vorlag. Die Studie war auf ursprünglich 3 Jahre angelegt und wurde um ein weiteres Jahr verlängert. Zu Beginn des zusätzlichen Jahres war es den Frauen wieder erlaubt, Medikamente einzunehmen, obwohl dies eigentlich als Ausschlusskriterium der Studie definiert worden war. Ergebnisse aus dem zusätzlichen Jahr wurden daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. MORE untersuchte jeweils

die Dosen 60 und 120 mg. Da die Dosis von 120 mg in Deutschland nicht zugelassen ist, sind für die vorliegende Bewertung ausschließlich die Daten zu 60 mg relevant. Es gehen also insgesamt 3204 Frauen aus dieser Studie in die vorliegende Bewertung ein. Die an den Studien beteiligten Zentren lagen in Europa (auch in Deutschland), in Nord- und Südamerika, Südafrika sowie im Asien-Pazifik-Raum.

Die Knochendichte wurde in beiden Studien mittels zentraler DXA-Messung erhoben. Als Ausschlusskriterien wurden definiert: Knochenerkrankungen, vorangegangene Krebserkrankungen, Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Darüber hinaus wurde bei MORE auch eine Reihe gynäkologischer Ausschlussgründe dokumentiert. Zusätzlich zu den Medikamenten, die auch in den bereits beschriebenen Studien ausgeschlossen wurden, war bei MORE die Einnahme von Antiepileptika ein Ausschlussgrund.

Das mittlere Alter lag in beiden Studien bei ca. 65 bzw. 66 Jahren. Die Frauen in MORE der für die vorliegende Bewertung relevanten Population wiesen keine Vorfrakturen auf. Bei Silverman lagen für Wirbelkörperfrakturen stratifizierte Auswertungen nach Vorfrakturstatus vor (siehe Anhang E), nicht aber für die nicht vertebralen Vorfrakturen (siehe hierzu auch die Autorenanfrage in Abschnitt 5.1.2).

Neben 60 mg Raloxifen erhielten alle Patientinnen in beiden Studien zusätzlich Kalzium- und Vitamin D-Supplemente.

Bazedoxifen vs. Placebo

Bazedoxifen wurde in einer Studie untersucht (Silverman 2008), die auch den Vergleich Raloxifen vs. Placebo anstellte und bereits unter diesem Vergleich beschrieben ist. Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Knochendichtemessung unterschieden sich nicht. Silverman 2008 verglich sowohl 20 mg als auch 40 mg Bazedoxifen mit Placebo. Da für die Dosis 40 mg keine Zulassung voliegt, wird diese Dosis im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

Es wurden 1886 postmenopausale Frauen zu Bazedoxifen und 1885 zu Placebo randomisiert. Die Frauen waren auch hier ca. 66 Jahre alt und hatten einen ähnlichen Anteil von Vorfrakturen wie für den Vergleich von Raloxifen mit Placebo, aber auch hier lagen für Wirbelkörperfrakturen nach Vorfrakturstatus stratifizierte Auswertungen vor (siehe Anhang E).

Die Frauen erhielten in der Interventionsgruppe 20 mg Bazedoxifen pro Tag und alle Frauen erhielten zusätzlich Kalzium und Vitamin D.

5.2.5.1.2 Vergleich nicht-medikamentöse Intervention vs. Placebo bzw. Nichtbehandlung bei primärer Osteoporose

Ipriflavon vs. Placebo

Für den Vergleich von Ipriflavon mit Placebo konnte ein relevanter RCT (2 Publikationen) identifiziert werden (Alexandersen 2001). Diese multizentrisch angelegte Studie schloss insgesamt 474 postmenopausale Frauen ein. Die Behandlungsdauer lag bei 36 Monaten. Die Studie wurde in westeuropäischen Zentren durchgeführt, jedoch nicht in Deutschland.

Als Ausschlusskriterien wurden Eintritt der Menopause, BMI und andere Knochenerkrankungen sowie die Einnahme von knochenwirksamen Medikamenten definiert.

Die Frauen waren im Mittel ca. 63 Jahre alt. Keine der eingeschlossenen Frauen hatte vor Studienbeginn bereits eine Fraktur erlitten.

Alle Frauen erhielten neben Ipriflavon bzw. Placebo zusätzlich Kalzium.

Vitamin K1 vs. Placebo

Ein RCT (3 Publikationen, davon 2 Studienprotokolle) wurde für diesen Vergleich identifiziert (ECKO). Für diese in Kanada monozentrisch durchgeführte Studie wurden insgesamt 440 postmenopausale Frauen mit erniedrigter Knochendichte randomisiert. Die Studie war ursprünglich auf 2 Jahre angelegt, wurde jedoch nachträglich per Erweiterung des Studienprotokolls auf insgesamt 4 Jahre verlängert. Die hierfür berücksichtigten Studienteilnehmerinnen stellten eine erheblich selektionierte Auswahl der ursprünglich Randomisierten dar, sodass die Aufrechterhaltung der Strukturgleichheit in Frage gestellt werden muss: U.a. mussten diese Frauen zwischen Januar 2002 und März 2004 rekrutiert worden sein und durften keinen Knochendichteverlust von mehr als 10 % über die Dauer der ersten 24 Monate aufweisen. Die gesamte Rekrutierungsphase dauerte von Januar 2002 bis September 2004. Zudem wurden durch diesen Selektionsprozess weniger als 60 % der ursprünglichen Studienpopulation für die Erweiterung der Studienphase berücksichtigt.

Die Knochendichte wurde per zentraler DXA gemessen. Ausschlussgründe für die Frauen mit erniedrigter Knochendichte waren in dieser Studie, neben dem Vorliegen einer Osteoporose bzw. niedrigtraumatischen Frakturen seit dem 40. Lebensjahr, sowohl den Knochenstoffwechsel beeinflussende Krankheiten und Medikamente sowie Funktionsstörungen innerer Organe und Krebserkrankungen als auch die Einnahme blutverdünnender Arzneimittel oder hochdosierter Vitamin A- bzw. E-Supplemente.

Das mittlere Alter betrug ca. 59 Jahre. Der Anteil der Patientinnen mit Vorfrakturen wurde nicht berichtet. Aufgrund des oben genannten Ausschlusskriteriums zu niedrigtraumatischen Frakturen wurde jedoch für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass der Anteil

von Frauen mit osteoporosetypischen Vorfrakturen unter 20 % lag. Der Anteil der Raucherinnen betrug in beiden Gruppen 13 %.

Die Interventionsgruppe erhielt Tagesdosen Vitamin K1 von 5 mg. Begleitend erhielten alle Frauen Kalzium und Vitamin D.

Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung

Hierfür wurde ein RCT (eine Publikation) eingeschlossen (Korpelainen 2004), der in Finnland durchgeführt wurde. Ob die Studie mono- oder multizentrisch durchgeführt wurde, blieb unklar. Es wurden insgesamt 160 postmenopausale Frauen randomisiert. Die Behandlungsdauer lag bei 30 Monaten.

Die Frauen wurden über eine zentrale DXA-Messung mit einem T-Score < -2,0 eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien wurden instabile chronische Erkrankungen, Krebserkrankungen, schwere kognitive Beeinträchtigung sowie die Einnahme von knochenwirksamen Medikamenten definiert. Darüber hinaus wurden beidseitiger Hüftgelenkersatz und die Verwendung einer anderen Gehhilfe als Stock genannt.

Im Mittel waren die Frauen bereits fast 73 Jahre. Der Anteil von Studienteilnehmerinnen mit vorbestehenden Frakturen lag zwar höher als 20 %, die verfügbaren Informationen ließen jedoch keinen Schluss darüber zu, ob es sich hierbei um osteoporosetypische Vorfrakturen handelte. Für die vorliegende Bewertung konnte nicht ausgeschlossen werden, dass der Anteil der Frauen mit vorbestehenden osteoporosetypischen Frakturen unterhalb von 20 % lag. Zur Baseline wurden alle Frakturen ab dem 40. Lebensjahr abgefragt – es ist davon auszugehen, dass ein großer Anteil der Frakturen bei jüngeren Frauen nicht osteoporosetypisch war.

Die bewegungsbezogene Intervention bestand zunächst über die Studiendauer hinweg in den Monaten September bis März jeweils aus einer Kombination aus Gruppentraining und Heimtraining. In den verbleibenden 6 Kalendermonaten erfolgte dann ausschließlich ein Heimtraining. Die Kontrollgruppe bekam lediglich die Anregung, die täglichen Routineaktivitäten beizubehalten. Alle Frauen wurden zweimal im Jahr zu einem Seminar mit Themen rund um Ernährung, Gesundheit, medizinische Behandlung und Sturzprävention eingeladen.

5.2.5.1.3 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo bei sekundärer Osteoporose

Zoledronat vs. Placebo

Auch für diesen Vergleich stand nur eine Studie (eine Publikation) zur Verfügung (Chapman 2008). Diese in Australien bizentrisch durchgeführte Studie randomisierte insgesamt 22 Männer und Frauen mit Mukoviszidose. Die Behandlungsdauer betrug 24 Monate.

Aus dieser Studie wurden explizit Personen mit prävalenten Fragilitätsfrakturen ausgeschlossen. Abgesehen von weiteren Ausschlusskriterien, die auch für andere hier beschriebene Studien relevant sind, sollten die Studienteilnehmer / -innen in einem stabilen Gesundheitszustand sein und nicht auf einer Warteliste für eine Lungentransplantation stehen.

Im Mittel waren die Frauen und Männer zwischen 29 Jahre (Kontrolle) und 30 Jahre (Zoledronatgruppe).

Neben der vierteljährlichen intravenösen Gabe von 2 mg Zolendronat bzw. Placebo erhielten alle Personen zusätzlich Kalzium und Vitamin D.

Tabelle 19: Teilziel 1b: Studiencharakteristika

Studienname	Eingeschlossene Population	Zentren	Land / Setting, Rekrutierung	Behandlungs-dauer	Relevante Zielkriterien[a, b]
Primäre Osteoporose					
Alendronat vs. Placebo					
Liberman 1995	postmenopausale Frauen mit Osteoporose	multizentrisch (37)	USA, Australien, Kanada, Neuseeland, Europa, Israel, Mexiko, Südamerika / n. g.	36 Monate	inzidente Wirbelkörperfrakturen inzidente nicht vertebrale Frakturen unerwünschte Wirkungen
FIT	postmenopausale gesunde Frauen	multizentrisch (11)	USA / bevölkerungsbezogen Werbung, Anschreiben, Telefon, Mundpropaganda, Gruppentreffen	48 Monate[c] (54 Monate[d, e])	**klinisch manifeste Frakturen** inzidente Wirbelkörperfrakturen
Risedronat vs. Placebo					
McClung 2001	postmenopausale Frauen mit Osteoporose bzw. Risikofaktoren für Hüftfrakturen	multizentrisch (183)	Nordamerika, Europa, Neuseeland und Australien / ambulante Patientenf	36 Monate	**inzidente Hüftfrakturen** andere inzidente Frakturen unerwünschte Wirkungen
Boonen 2009	Männer mit Osteoporose	multizentrisch (n. g.)	Ost- und Westeuropa, Libanon, Australien, USA / n. g.	24 Monate	inzidente Wirbelkörperfrakturen klinisch manifeste Frakturen (vertebrale und nicht vertebrale) unerwünschte Wirkungen
Strontium Ranelat vs. Placebo					
TROPOS	postmenopausale Frauen mit Osteoporose	multizentrisch (75)	11 europäische Länder[g], Australien / ambulante Patienten[f]	60 Monate (Hauptanalyse nach 36 Monaten)	**inzidente nicht vertebrale Frakturen[h]** inzidente Wirbelkörperfrakturen unerwünschte Wirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Teilziel 1b: Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Eingeschlossene Population	Zentren	Land / Setting, Rekrutierung	Behandlungs-dauer	Relevante Zielkriterien[a, b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Fluorid vs. Placebo					
Reginster 1998	postmenopausale Frauen mit Osteoporose	n. g.	n. g. / universitäre Osteoporoseklinik ambulante Patienten[f]	48 Monate	**inzidente Wirbelkörperfrakturen** inzidente nicht vertebrale Frakturen unerwünschte Wirkungen
Ringe 1998	Männer mit beginnender idiopathischer Osteoporose	monozentrisch	Deutschland / n. g.	36 Monate	inzidente Wirbelkörperfrakturen inzidente nicht vertebrale Frakturen CPMS (Schmerz / Mobilitätsscore) unerwünschte Wirkungen
Sebert 1995	Frauen und Männer mit schwerer Osteopenie	bizentrisch	Frankreich / n. g.	24 Monate	inzidente Wirbelkörperfrakturen unerwünschte Wirkungen
Kalzitonin vs. Placebo					
Overgaard 1992	postmenopausale[i] gesunde Frauen	monozentrisch	Dänemark / Forschungsklinik für Osteoporose, Glostrup Hospital bevölkerungsbezogene Rekrutierung per Fragebogen	24 Monate	inzidente Wirbelkörperfrakturen inzidente periphere Frakturen unerwünschte Wirkungen
Raloxifen vs. Placebo					
MORE[j]	postmenopausale Frauen mit Osteoporose	multizentrisch (180)	25 Länder[k] / n. g.	36 Monate: Kernphase[l]	**inzidente Wirbelkörperfrakturen** inzidente nicht vertebrale Frakturen unerwünschte Wirkungen
Silverman 2008	postmenopausale Frauen mit Osteoporose	multizentrisch (206)	Länder des Asien-Pazifik-Raums, Kanada, Europa, Lateinamerika, Südafrika, USA / n. g.	36 Monate[m]	**inzidente Wirbelkörperfrakturen** inzidente nicht vertebrale Frakturen[n] unerwünschte Wirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Teilziel 1b: Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Eingeschlossene Population	Zentren	Land / Setting, Rekrutierung	Behandlungs-dauer	Relevante Zielkriterien[a, b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Bazedoxifen vs. Placebo					
Silverman 2008	*Siehe Silverman 2008 unter „Raloxifen vs. Placebo“*				
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	postmenopausale Frauen	multizentrisch (4)	Belgien, Dänemark und Italien / lokal angepasste Rekrutierungsstrategie: z. B. direkte Anschreiben, Informationsveranstaltungen	36 Monate	inzidente nichttraumatische Wirbelkörperfrakturen und/ oder periphere Frakturen unerwünschte Wirkungen
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo					
ECKO	postmenopausale Frauen mit erniedrigter Knochendichte	monozentrisch	Kanada / University Health Network, Gesundheitsmessen, Werbung, Plakate	24 Monate	klinisch manifeste Frakturen inzidente Wirbelkörperfrakturen unerwünschte Wirkungen Lebensqualität
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung					
Korpelainen 2004	postmenopausale[o] Frauen mit schwerer Osteopenie	n. g.	Finnland / n. g., bevölkerungsbezogene Rekrutierung per Fragebogen	30 Monate	klinisch manifeste Frakturen[p]
Sekundäre Osteoporose					
Zoledronat vs. Placebo					
Chapman 2009	Frauen und Männer mit Mukoviszidose	bizentrisch	Australien / Kliniken für Mukoviszidose, Einladung	24 Monate	inzidente Frakturen unerwünschte Wirkungen

CPMS = Combined Pain Mobility Score; ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; n. g. = nicht genannt; RCT = randomisiert kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)

Tabelle 19: Teilziel 1b: Studiencharakteristika (Fortsetzung)

a: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3; als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck.
b: Frakturendpunkte wurden so extrahiert wie in den Studien benannt.
c: Daten der Hauptpublikation entnommen (Cummings et al. 1998 [132]).
d: Daten der Studiendesignpublikation entnommen (Black et al. 1993 [131]).
e: Zu 54 Monaten wurden jedoch keine Daten dokumentiert. Ein Grund hierfür ging aus den Publikationen nicht hervor.
f: Keine bevölkerungsbezogene Stichprobe.
g: Frankreich, Belgien, Dänemark, Italien, Spanien, Deutschland, Schweiz, Griechenland, Polen, Ungarn.
h: Für dieses Zielkriterium wurden allerdings keine getrennten Analysen für Personen ohne Vorfrakturen berichtet. Da der Anteil der Personen mit Vorfrakturen bei 55 % liegt, werden die Daten nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.
i: Vermutung aufgrund der Altersangabe: 68-72 Jahre.
j: Gilt für die gesamte MORE-Population.
k: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Singapur, Slowenien, Slowakei, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, U.S.A.
l: Diese Studie wurde um ein weiteres Jahr verlängert. Allerdings war es den Frauen in dieser Zeit wieder erlaubt, Medikamente einzunehmen, die Ausschlusskriterien für MORE waren. Aus diesem Grund gingen in die vorliegende Bewertung die 36-Monats-Ergebnisse ein.
m: Der Publikation ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 4 Jahre zu entnehmen, diese Studienphase ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht abgeschlossen.
n: Für dieses Zielkriterium wurden keine getrennten Analysen für Personen ohne Vorfrakturen berichtet. Da der Anteil der Personen mit Vorfrakturen bei ca. 56 % liegt, werden die Daten nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.
o: Vermutung aufgrund der Altersangabe: das mittlere Alter (SD) betrug 73 (1,2) Jahre.
p: Es wurden Sturzassoziierte Frakturen erhoben; Frakturen verursacht durch Fahrzeug- oder Fahrradunfälle wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 20: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“

Studienname	Als Einschlusskriterium verwendeter Befund	Messorte	Messverfahren (Gerät)	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision, Eichung
Primäre Osteoporose					
Alendronat vs. Placebo					
Liberman 1995	T-Score ≤ -2,5	LWS	DXA (Hologic QDR-1000 oder 1000/W oder Lunar DPX-L oder Norland XR-26)	prämenopausale weiße Frauen	zentrale Qualitätssicherungseinheit prüft (verblindet) alle Messungen und stellt Kalibrierungsfaktoren zur Verfügung
FIT[a]	BMD ≤ 0,68 g/cm^2 (= T-Score ≤ -2 zum Rekrutierungszeitraum bzw. T-Score ≤ -1,6 nach Aktualisierung der Referenzdatenbank [NHANES-III]).	Schenkelhals	DXA (Hologic QDR 2000)	Zum Rekrutierungszeitpunkt: junge erwachsene kaukasische Frauen, nach Herstellerangaben Zur Auswertung: NHANES-III-Daten	zentrale Qualitätssicherungseinheit, einheitliche Prozedurstandards, tägliche Phantomeichung, zirkulierendes „Goldstandardphantom“, Stichprobenkontrollen
Risedronat vs. Placebo					
McClung 2001[b]	T-Score < -4 oder T-Score < -3 plus ≥ 1 Risikofaktor für Hüftfrakturen[c]	Schenkelhals	DXA (Lunar- bzw. Hologic-Gerät; ohne weitere Spezifikation)	Referenzdatenbank der Gerätehersteller (für Rekrutierung); zur Auswertung NHANES-III-Daten	Messungen nach einem durch eine externe Zentrale erstellten Protokoll.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“ (Fortsetzung)

Studienname	Als Einschlusskriterium verwendeter Befund	Messorte	Messverfahren (Gerät)	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision, Eichung
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Risedronat vs. Placebo (Fortsetzung)					
Boonen 2009	T-Score am Messort LWS ≤ - 2,5 und T-Score am Messort Schenkelhals ≤ -1 oder T-Score am Messort LWS ≤ - 1 und T-Score am Messort Schenkelhals ≤ -2	LWS oder Schenkelhals	DXA (Lunar bzw. Hologic)	gesunde Männer	n. g.
Strontium Ranelat vs. Placebo					
TROPOS	BMD ≤ 0,60 g/cm^2 (= T-Score ≤ -2,5)	Schenkelhals	DXA (Hologic; ohne weitere Spezifikation)	NHANES-III-Datensatz	Qualitätssicherungsprogramm mit seriellen Phantommessungen und täglichen Qualitätskontrollen.
Fluorid vs. Placebo					
Reginster 1998	T- Score < -2,5[d]	LWS (L2-L4)	DXA (Hologic QDR 1000)	n. g.	Langzeitvariationskoeffizient: Hüfte :1,1 % LWS: 0,8 % nach validierter Prozedur (Referenzen)
Ringe 1998	T- Score < -2,5	LWS (L2-L4)	DXA (Lunar Densitometer; ohne weitere Spezifikation)	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“ (Fortsetzung)

Studienname	Als Einschlusskriterium verwendeter Befund	Messorte	Messverfahren (Gerät)	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision, Eichung
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Fluorid vs. Placebo (Fortsetzung)					
Sebert 1995	T- Score ≤ -2	LWS (L2-L4)	DPA (ORIS Modell ODC200)	junge Frauen und Männer	n. g.
Kalzitonin vs. Placebo					
Overgaard 1992	T- Score ≤ -2	Unterarm	SPA (n. g. [Iodine-125 Quelle (3-7 GBq) mit Photopeak bei 27 KeV])	gesunde prämenopausale Frauen	In-Vivo-Präzision: 1 %
Raloxifen vs. Placebo					
MORE[e]	T-Score < -2,5	Schenkelhals oder LWS	DXA (Hologic, Lunar, Norland Geräte; ohne weitere Spezifikation)	NHANES-III-Datensatz (20 bis 29-jährige Frauen)	Externe Zentrale nimmt Kalibrierung und Korrekturen für Unterschiede zwischen Studienzentren und über die Zeit vor
Silverman 2008	T-Score < -2,5 ≥ -4,0 oder ≥ 1 milde Wirbelkörperfraktur und T-Score ≥ -4,0	LWS oder Schenkelhals	DXA (n. g.)	n. g.	n. g.
Bazedoxifen vs. Placebo					
Silverman 2008	*Siehe Silverman 2008 unter „Raloxifen vs. Placebo“*				

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“ (Fortsetzung)

Studienname	Als Einschlusskriterium verwendeter Befund	Messorte	Messverfahren (Gerät)	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision, Eichung
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	T- Score < -2	LWS (L2-L4) Hüfte	DXA (Hologic QDR™ 1000)	gesunde 50-jährige Frauen	kalibriert: mittels Phantom
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo					
ECKO	T-Score < -1 und > -2	LWS (L1-L4) oder Hüfte oder Schenkelhals	DXA (Hologic 4500A)	n. g.	Variationskoeffizient des Labors: Hüfte: 1,09 % LWS: 0,89 %
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung					
Korpelainen 2004	T-Score < -2[f]	Hüfte[f]	DXA (Lunar Corporation, Madison, WI)	n. g.	Variationskoeffizient des Labors: 0,5 %, tägliche Phantomeichung

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“ (Fortsetzung)

Studienname	Als Einschlusskriterium verwendeter Befund	Messorte	Messverfahren (Gerät)	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision, Eichung
Sekundäre Osteoporose					
Zoledronat vs. Placebo					
Chapman 2009	T-Score < - 1,5	LWS (L2-L4) oder Schenkelhals oder Unterarm	DXA (DPX-IQ, Version 4-7e, Lunar Radiation Corporation, Madison, WI)	n. g.	Qualitätssicherungsprogramm mit regelmäßiger Phantom-messung, Variationskoeffizient LWS: Zentrum A 0,16-0,32 % bzw. Zentrum B 0,76 % In-vivo-Präzision: Zentrum A 0,7 % bzw. Zentrum B 1,0-1,5 %

BMD = Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte); DPA = Dual-Photon Absorptiometry; DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; GBq = Gigabecquerel; KeV = Kiloelectron Volt; LWS = Lendenwirbelsäule; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; n. g. = nicht genannt; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; SPA = Single-Photon Absorptiometry; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis

a: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen.
b: Es werden nur Daten für Gruppe 1 (70- bis 79-Jährige) dargestellt, da in Gruppe 2 (≥ 80-Jährige) nur 16 % der Frauen über die Knochendichte eingeschlossen wurden.
c: Risikofaktoren für Hüftfrakturen waren definiert als erschwertes Aufstehen aus sitzender Position, schlechtes Gleichgewicht, sturzbezogene Verletzung innerhalb des letzten Jahres, psychomotorischer Score ≤ 5 beim Clifton Modified Gibson Spiral Maze Test, Rauchen (aktuell) oder innerhalb der letzten 5 Jahre, Hüftfraktur mütterlicherseits, vorhergehende Hüftfraktur und eine Hüft-Axis-Länge ≥ 11,1 cm.
d: Entspricht < 90. Perzentil der Knochendichtewerte der Wirbelsäule bei belgischen Frauen mit Osteoporose.
e: Darstellung bezieht sich nur auf Studiengruppe 1 (mit Osteoporose). Für diese Gruppe war das Vorhandensein einer Vorfraktur kein Einschlusskriterium im Gegensatz zu Studiengruppe 2; diese Angabe beinhaltet die Daten der Frauen mit mindestens einer Röntgenfolgeaufnahme. Ursprünglich waren 5064 Frauen für Studiengruppe 1 randomisiert worden.
f: Die Knochendichtemessung an der Hüfte erfolgte an einer vorselektionierten Population mit einem T-Score < -2 SD am distalen Radius.

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien

Studienname	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	
		Erkrankungen	Medikamente
Primäre Osteoporose			
Alendronat vs. Placebo			
Liberman 1995	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 5 Jahre Krankheitsstatus: Osteoporose Alter: 45-80 Jahre Andere: n. g.	Vorangegangene Hüftfrakturen Sekundäre Osteoporose Andere Knochenerkrankungen[c] Leber- oder Nierenfunktionsstörung Aktives Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür	Hormonpräparate innerhalb der letzten 12 Monate Fluoride innerhalb der letzten 12 Monate Vorangegangene Behandlung mit Bisphosphonaten
FIT[d]	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 2 Jahre Krankheitsstatus: gesund Alter: 55-80 Jahre Andere: Compliance in der Vorrandomisierungsphase	Sekundäre Osteoporose Bilateraler Hüftgelenkersatz Metabolische Knochenerkrankungen Erosive gastrointestinale Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre Therapiepflichtige Dyspepsie Vorangegangene Tumorerkrankung[e] Schwere Erkrankungen[f] Unerklärbarer Gewichtsverlust[g] BMD Femurhals: >3 SD unter dem altersspezifischen Mittelwert	Östrogen, anabole Steroide, Kalzitonin, Progestin, Glukokortikoide innerhalb der letzten 6 Monate Veränderung der Dosierung von Thyroidhormonen innerhalb der letzten 6 Wochen Vorangegangene Behandlung mit Fluoriden (> 1 mg/Tag) Dauer > 2 Wochen Bisphosphonate > 2 Wochen
Risedronat vs. Placebo			
McClung 2001[h]	Geschlecht: weiblich Menopause: ja (ohne nähere Angaben) Krankheitsstatus: Osteoporose Alter: 70-79 Jahre Andere: n. g.	Bilaterale Hüftfraktur Metabolische Knochenerkrankung innerhalb des letzten Jahres Krebserkrankung	Knochenwirksame Medikamente[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studienname	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	
		Erkrankungen	Medikamente
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Risedronat vs. Placebo (Fortsetzung)			
Boonen 2009	Geschlecht: männlich Krankheitsstatus: Osteoporose Alter: ≥ 30 Jahre Andere: n. g.	Sekundäre Osteoporose mit Ausnahme von Patienten mit primärem Hypogonadismus, die eine Testosteron-Ersatz-Therapie ablehnen Erhöhtes Frakturrisiko[i]	n. g.
Strontium Ranelat vs. Placebo			
TROPOS	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 5 Jahre Krankheitsstatus: Osteoporose Alter: ≥ 74 Jahre oder 70-73 Jahre plus 1 zusätzlicher Risikofaktor aus[j] - Fraktur nach Einsetzen Menopause - wohnhaft im Seniorenheim - häufige Stürze - mütterliche Handgelenk-, Hüft- oder Wirbelkörperfraktur	Erkrankungen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen[c] Andere Knochenerkrankungen Sekundäre Osteoporose	Osteoporosemedikamente[k] Andere Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen[c]
Fluorid vs. Placebo			
Reginster 1998	Geschlecht: weiblich Menopause: ja (ohne nähere Angaben) Krankheitsstatus: primäre Osteoporose Alter: n. g. Andere: n. g.	Vorangegangene Hüftfrakturen Metabolische Knochenerkrankungen Niereninsuffizienz Hypochlorhydrie	Knochenwirksame Medikamente[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studienname	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	
		Erkrankungen	Medikamente
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Ringe 1998	Geschlecht: männlich Krankheitsstatus: beginnende idiopathische Osteoporose Alter: n. g. Andere: n. g.	Andere Knochenerkrankungen[c] Signifikante Risikofaktoren oder Anzeichen für sekundäre Osteoporose	n. g.
Sebert 1995	Geschlecht: männlich und weiblich Menopause: n. g. Krankheitsstatus: schwere Osteopenie Alter: 50-70 Jahre Andere: n. g.	Metabolische, endokrine oder hereditäre Knochenerkrankungen Vorbestehende Wirbelkörperfrakturen Kalziumausscheidung < 50 mg/Tag oder > 350 mg/Tag	Osteoporosemedikamente[c] Fluoride Vitamin D
Kalzitonin vs. Placebo			
Overgaard 1992	Geschlecht: weiblich Menopause: n. g. Krankheitsstatus: gesund Alter: 68-72 Jahre Andere: n. g.	Erkrankungen, die den Kalziumstoffwechsel beeinflussen[c] Vorangegangener Herzinfarkt, Schlaganfall oder vorangegangene Krebserkrankung	Sexualhormone Medikamente, die den Kalziumstoffwechsel beeinflussen[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studienname	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	
		Erkrankungen	Medikamente
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Raloxifen vs. Placebo			
MORE	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 2 Jahre Krankheitsstatus: Osteoporose Alter: n. g. Andere: n. g.	Pathologische Frakturen[c] Andere Knochenerkrankungen[c] Serumkreatinin >225 µmol/L (2,5 mg/dL)Nierensteine Leberfunktionsstörung Brustkrebs oder Verdacht auf Brustkrebs Krebserkrankung (außer Haut) innerhalb der letzten 5 Jahre Endometriales Karzinom Thromboembolische Erkrankung innerhalb der letzten 10 Jahre (unabhängig von einer Verletzung) Unbehandeltes Malabsorptionssyndrom Medikamentös zu behandelnde endokrine Erkrankungen (außer Typ-2-Diabetes oder Hypothyroidismus) Substanzielle postmenopausale Symptome Abnormale Gebärmutterblutung	Androgene innerhalb der letzten 6 Monate orale Östrogene innerhalb der letzten 2 Monate Kalzitonin oder Bisphosphonate innerhalb der letzten 6 Monate Fluoride für mehr als 3 Monate innerhalb der letzten 2 Jahre Glukokortikoidtherapie für mehr als 1 Monat innerhalb des letzten Jahres Cholecalciferol Antiepileptika

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studienname	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	
		Erkrankungen	Medikamente
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)			
Silverman 2008	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 2 Jahre Alter: 55-85 Jahre Krankheitsstatus: gesund Andere: n. g.	Erkrankungen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen[c] Gegebenheiten, die mit der Knochendichtemessung interferieren könnten[c] Pathologische Wirbelkörperfrakturen[c] Behandlungsbedürftige vasomotorische Symptome Andere schwere Erkrankungen[l] Vorangegangene und aktive thromboembolische Erkrankungen Nüchtern-Gesamt-Cholesterinwerte ≥ 310 oder Triglyzeridwerte ≥ 300 mg/dl	Androgene systemisch wirksames Östrogen[m] topisch wirksames Östrogen (> 3 Anwendungen/Woche) Progesterone SERMs Bisphosphonate Kalzitonin Parathyrin oder Cholecalciferol (> 50 000 IU/Woche) innerhalb der letzten 6 Monate
Bazedoxifen vs. Placebo			
Silverman 2008	*Siehe Silverman 2008 unter „Raloxifen vs. Placebo“*		
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo			
Alexandersen 2001	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 12 Monate Krankheitsstatus: n. g. Alter: 45-75 Jahre Andere: BMI: < 30 kg/m^2 [n]	Nachgewiesene bestehende Wirbelkörperfrakturen Sekundäre Osteoporose Skoliose Osteophytose	Sexualhormone Bisphosphonate, Kalzitonin, Fluoride, Glukokortikosteroide innerhalb der letzten 12 Monate Ipriflavon innerhalb des letzten Monats vor Randomisierung

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studienname	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	
		Erkrankungen	Medikamente
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo			
ECKO	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 1 Jahr Krankheitsstatus: gesund Alter: n. g. Andere: n. g.	Osteoporose niedrigtraumatische Fraktur seit dem 40. Lebensjahr Metabolische Knochenerkrankungen Funktionsstörungen der Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Lunge oder des Herzens Aktive Krebserkrankung in den vorangegangenen 5 Jahren	Knochenwirksame Therapie 3 Monate vor Studienbeginn, bspw. Bisphosphonate, SERM, HRT oder Kalzitonin Bisphosphonate > 6 Monate orale Steroide Warfarin hoch dosierte Vitamin-A- (> 10000 IU/Tag) bzw. -E-Supplemente (> 400 IU/Tag)
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung			
Korpelainen 2004	Geschlecht: weiblich Menopause: n. g. Krankheitsstatus: schwere Osteopenie Alter: n. g. Andere: n. g.	instabile chronische Erkrankungen Krebserkrankung schwere kognitive Beeinträchtigung Bilateraler Hüftgelenkersatz Sonstige: andere Gehhilfe als Stock	Medikamente, die die Knochendichte beeinflussen[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studienname	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]	
		Erkrankungen	Medikamente
Sekundäre Osteoporose			
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Chapman 2009	Geschlecht: männlich und weiblich Menopause: n. g. Alter: ≥ 18 Jahre Krankheitsstatus: Mukoviszidose	Prävalente symptomatische Fragilitäts-frakturen Unbehandelter Hyperthyroidismus, primärer Hyperparathyroidismus oder Hypogonadismus Serum-Kalzium-Konzentration unter Normalwert Serum-Kreatinin-Konzentration mehr als 1,5-fach erhöht gegenüber dem Normalwert Serum-ALT, -ALP oder Bilirubin mehr als 3-fach erhöht gegenüber dem Normalwert Auf Warteliste für eine Lungentransplantation Schwanger oder in der Stillzeit Gesundheitszustand, der eine Beendigung der Studie unwahrscheinlich macht[c]	Behandlung mit Bisphosphonaten 3 Monate vor Studienbeginn

BMD = Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte); BMI = Body-Mass-Index; ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; HRT = Hormone replacement therapy (Hormonersatztherapie) MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; n. g. = nicht genannt; SD = Standardabweichung; SERM = Selektiver Östrogen Rezeptor Modulator; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis

a: Abgesehen von der Knochendichte wurden hier alle weiteren in der Publikation beschriebenen Kriterien dargestellt.
b: Es werden alle in den Vollpublikationen beschriebenen Ausschlusskriterien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültig / selbsterklärend werden die folgenden gezählt: Alkoholmissbrauch, Immobilität, Allergie oder Kontraindikation gegen einen zu prüfenden Wirkstoff, Teilnahme an einer anderen Studie, fehlendes Einverständnis mit dem Studienprotokoll, in der Lage das Studienprotokoll zu verstehen, Deformitäten am Messort für die Knochendichtemessung, Erkrankungen, Probleme oder Behandlungen, die mit einer Studienteilnahme interferieren können, sog. wichtige, aber nicht näher spezifizierte Abnormalitäten in Laborbefunden.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

c: Nicht näher spezifiziert.
d: Daten Black et al. 1993 [131] entnommen.
e: Außer: entfernter Hautkrebs und behandelte Krebserkrankungen (außer Brustkrebs), ohne Wiederauftreten innerhalb von 10 Jahren
f: Z. B. schwere Absorptionsstörungen, schwere Hypertonie, Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Angina, Serum-Kreatinin > 1,6 mg / dl
g: > 10 % des Idealgewichts innerhalb der letzten 12 Monate.
h: Es werden nur Daten für Gruppe 1 (70- bis 79-Jährige) dargestellt, da in Gruppe 2 (≥ 80-Jährige) nur 16 % der Frauen über die Knochendichte eingeschlossen wurden.
i: Nach Studienbeginn wurde eine Änderung der Einschlusskriterien vorgenommen indem das Ausschlusskriterium „erhöhtes Frakturrisiko“ aufgenommen wurde (Definition: als > 1 osteoporosetypische Fraktur zum Zeitpunkt des Studienbeginns oder Auftreten einer osteoporosetypischen Fraktur 6 Monate vor Studienbeginn).
j: Beispielhaft wurden die im Folgenden beschriebenen Frakturen in der Publikation aufgezählt.
k: Bisphosphonate über 14 Tage im vergangenen Jahr; Östrogene, Kalzitonin, Fluorid, Calcitriol, 1-alpha-Vitamin-D über einen Monaten innerhalb der vergangenen 6 Monate
l: Beispielhaft wurden aufgezählt: endometriale Hyperplasie oder endometriales Karzinom, abnormale vaginale Blutungen, Krebserkrankung innerhalb der letzten 10 Jahre, behandlungsbedürftige endokrine Störungen und unbehandeltes Malabsorptionssyndrom.
m: Die Einnahme von Estradiol in einer Dosierung von ≤ 2,0 mg/d innerhalb der letzten 6 Monate führte nicht zum Ausschluss.
n: In der Publikation befand sich vermutlich ein Vorzeichenfehler der Autoren, der BMI ≥ 30 kg/m^2 beschieb.

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studien-name	Popu-lation[a] N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen[c] N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm²)[b]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[b]	Andere Risikomarker[d] für osteoporose-typische Frakturen[e]
				Messort LWS	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Primäre Osteoporose									
Alendronat vs. Placebo									
Liber-man 1995	**I:** 597[f] **K**: 397[f]	**I:** 64 **K:** 64	**I:** 106[g] (20,2)[h] **K:** 75[g] (21,2)[h]	Hologic[i] **I:** 0,71 **K:** 0,71 Lunar **I:** 0,81 **K:** 0,82 Norland **I:** 0,67 **K:** 0,68	n. g.	Hologic **I:** 0,60 **K:** 0,60 Lunar **I:** 0,72 **K:** 0,74 Norland **I:** 0,66 **K:** 0,67	n. g.	**I:** 16 **K:** 17	BMI (kg/m²)[j] **I:** 24,2 **K:** 24,1
FIT[k]	**I:** 2214 **K:** 2218	**I:** 67,6 (6,2) **K:** 67,7 (6,1)	**I:** 797[g] (36)[l] **K:** 776[g] (35)[l]	**I:** 0,841 (0,13) **K:** 0,842 (0,13)	n. g.	**I:** 0,592 (0,06) **K:** 0,593 (0,06)	n. g.	n. g.[m]	BMI (kg/m²)[n] **I:** 24,9 (3,9) **K:** 25,0 (4,0) Rauchen: **I:** n. g. (10) **K:** n. g. (10)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name	Popu-lation[a] N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen[c] N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm²)[b]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[b]	Andere Risikomarker[d] für osteoporose-typische Frakturen[e]
				Messort LWS	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Risedronat vs. Placebo									
McClung 2001[o]	**I:** 3624[p] **K:** 1821	**I:** 74 (3) **K:** 74 (3)	**I:** 1100 (38)[q] **K**: 562 (39)[q]	n. g.	n. g.	**I**[r, s]: -3,7 (0,6) **K**[r, s]: -3,7 (0,6)	n. g.	**I:** 28 (8) **K:** 28 (8)	n. g.
Boonen 2009[t]	**I:** 191 **K:** 93	**I:** 60 (11) **K:** 62 (11)	**I:** 59 (31) [u, v] **K:** 28 (30) [u, v]	**I:** -3,3 (0,9)[w] **K:** -3,1 (0,9)[w]	n. g.	**I:** -2,0 (0,8) **K:** -2,0 (0,7)	n. g.	trifft nicht zu	BMI (kg/m²)[n] **I:** 25 (4) **K:** 25 (4)
Strontium Ranelat vs. Placebo									
TROPOS	**I**: 2554[x] **K**: 2537[x]	**I**: 76,7 (5,0) **K**: 76,8 (5,0)	**I**: 1373[g] (55,4)[q] **K**: 1330[g] (54,2)[q]	**I**[s]: -2,83 (1,63) **K**[s]: -2,84 (1,62)	**I**[s]: -2,70 (0,94) **K**[s]: -2,70 (0,96)	**I**[s]: -3,13 (0,59) **K**[s]: -3,13 (0,60)		**I**: 28,4 (7,3) **K**: 28,5 (7,5)	
Fluorid vs. Placebo									
Reginster 1998	**I:** 100[y] **K:** 100[y]	**I:** 64 (1)[z] **K**: 63 (1)[z]	**I:** 3 (3,6) **K**: 1 (1,3) (WK)	**I:** 0,796 (0,008)[z] **K:** 0,795 (0,010)[z]	n. g.	n. g.	n. g.	**I**: 15[aa] **K**: 15	Rauchen **I**: 17 (20,2) **K**: 14 (17,5)
Ringe 1998	**I:** 32[bb] **K:** 32[bb]	**I:** 52 (8) **K**: 52 (7)	**I**: 0 **K**: 0 (WK) **I:** 6 (20) **K:** 5 (16,7) (Andere)	**I**[s]: -2,74 **K**[s]: -2,75	n. g.	**I**[s]: -2,06 **K**[s]: -2,33	n. g.	trifft nicht zu	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name	Popu-lation[a] N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen[c] N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm²)[b]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[b]	Andere Risikomarker[d] für osteoporose-typische Frakturen[e]
				Messort LWS	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Fluorid vs. Placebo (Fortsetzung)									
Sebert 1995	**I**: 45[cc] **K**: 49[cc]	**I**: 60,4 (7,3) **K**: 60,3 (5,9)	**I**: 0 **K**: 0	**I**: 0,671 (0,087) **K**: 0,676 (0,074)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Kalzitonin vs. Placebo									
Over-gaard 1992[dd, ee]	**I[ff]:** 52 / 52 / 52 **K**: 52	**I[ff]:** 70 (1) / 70 (1) / 70 (1) **K**: 70 (1)	**I[cc]:** 7 (13,5) / 5 (9,8) / 7 (13,5) **K:** 2 (3,9) nach Melton[gg] **I[cc]:** 8 (15,4) / 8 (15,4) / 7 (13,5) **K:** 4 (7,7)	**I[ff]:** 34,6 (7,5) / 36,2 (7,1) / 35,8 (7,1) **K:** 35,6 (7,2)	n. g.	n. g.	Unterarm **I[ff]:** 27,5 (4,3) / 27,1 (3,8) / 27,0 (3,6) **K:** 27,9 (3,2)	**I[ff]:** 22 (5) / 23 (7) / 22 (5) **K:** 23 (5)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name	Popu-lation[a] N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen[c] N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm²)[b]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[b]	Andere Risikomarker[d] für osteoporose-typische Frakturen[e]
				Messort LWS	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Raloxifen vs. Placebo									
MORE[hh, ii]	**I:** 1577[jj] **K:** 1627[jj]	**I:** 65,4 (7,0) **K:** 65,5 (7,2)	**I:** 0 **K:** 0	**I:** -2,41 (1,05)[s] **K:** -2,47 (1,09)[s]	**I:** -1,93 (0,63)[s] **K:** -1,95 (0,66)[s]	Lunar **I:** -2,26 (0,49)[s] **K:** -2,27 (0,50)[s]	n. g.	n. g.[kk]	BMI[n] **I**: 24,9 (3,8) **K**: 25,1 (4,0) Rauchen **I**: 260[g] (16,5) **K**: 260[g] (16,0) Familien-anamnese mit Osteoporose **I**: 427[g] (27,1) **K**: 446[g] (27,4)
Silver-man 2008	**I:** 1849 **K:** 1885	**I:** 66,4 (6,7) **K:** 66,5 (6,8)	**I:** 954 (56,3)[q, ll] **K:** 981 (56,4)[q, ll]	**I:** -2,4 (1,2)[ll] **K:** -2,4 (1,2)[ll]	n. g.	**I:** -1,7 (0,9)[ll] **K:** -1,8 (0,9)[ll]	n. g.	**I:** 19,5 (8,7) **K:** 19,5 (8,8)	BMI (kg/m²)[n] **I:** 26,4 (3,8) **K:** 26,3 (3,8)
Bazedoxifen vs. Placebo									
Silver-man 2008	**I:** 1886 **K:** 1885	**I:** 66,5 (6,5) **K:** 66,5 (6,8)	**I:** 967 (56,1)[q, ll] **K:** 981 (56,4)[q, ll]	**I:** -2,4 (1,2)[ll] **K:** -2,4 (1,2)[ll]	n. g.	**I:** -1,7 (0,9)[ll] **K:** -1,8 (0,9)[ll]	n. g.	**I:** 19,7 (8,6) **K:** 19,5 (8,8)	BMI (kg/m²)[n] **I:** 26,6 (3,8) **K:** 26,3 (3,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name	Popu-lation[a] N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen[c] N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm²)[b]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[b]	Andere Risikomarker[d] für osteoporose-typische Frakturen[e]
				Messort LWS	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo									
Alexan-dersen 2001	**I:** 234 **K**: 240	**I:** 63,2 (6,2) **K:** 63,4 (6,2)	**I:** 0 **K:** 0	**I:** 0,76 (0,08) **K**: 0,76 (0,07)	**I:** 0,74 (0,09) **K**: 0,74 (0,10)	n. g.	n. g.	n. g.	Familien-anamnese mit Osteoporose **I:** 44 (19) **K:** 50 (21) Rauchen **I:** 50 (21,4) **K**: 63 (26,4)
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo									
ECKO	**I:** 217 **K:** 223	**I:** 58,9 (40,1-80,5)[mm] **K:** 59,2 (46,1-82,3)[mm]	**I:** n. g.[nn] **K:** n. g.[nn]	**I:** 0,92 (0,11) **K:** 0,92 (0,08)	**I:** 0,86 (0,08) **K:** 0,88 (0,08)	**I:** 0,71 (0,07) **K:** 0,72 (0,07)	Ultra distaler Radius **I:** 0,40 (0,05) **K:** 0,41 (0,05)	**I:** 10,5 (8,3) **K:** 10,0 (8,2)	BMI (kg/m²)[n]: **I:** 26,1 (4,6) **K:** 26,2 (4,4) Rauchen: **I:** 13 (6,0) **K:** 13 (5,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name	Popu-lation[a] N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen[c] N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm²)[b]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[b]	Andere Risikomarker[d] für osteoporose-typische Frakturen[e]
				Messort LWS	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung									
Korpe-lainen 2004	**I:** 84 **K:** 76	**I:** 72,9 (1,1) **K:** 72,8 (1,2)	**I:** 36 (42,9)[oo] **K:** 34 (48,6)[oo]	n. g.	n. g.	**I:** 0,674 **K:** 0,670	Trochanter **I:** 0,621 **K:** 0,618 Proximales Femur: **I:** 0,746 **K:** 0,734	n. g.	BMI (kg/m²)[b] **I:** 25,7 (3,4) **K:** 25,5 (3,5) Rauchen **I:** 5 (6,0) **K:** 8 (10,5)
Sekundäre Osteoporose									
Zoledronat vs. Placebo									
Chapman 2009	**I:** 10 **K:** 12	**I:** 30,1 (2,2) **K:** 28,6 (2,4)	**I:** 0[pp] **K:** 0[pp]	**I:** 0,960 (0,026) **K:** 0,930 (0,034)	n. g.	**I:** 0,853 (0,111) **K:** 0,899 (0,140)	Unterarm **I:** 0,700 (0,036) **K:** 0,710 (0,027)	entfällt[qq]	BMI (kg/m²)[b] **I:** 21,4 (2,7) **K:** 20,9 (2,9)

I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; BMI = Body-Mass-Index; ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; LWS = Lendenwirbelsäule; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; N = Anzahl Personen; n. g.= nicht genannt; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis; WK = Wirbelkörper; Z. n. = Zustand nach

a: Angabe zu randomisierten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
b: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

c: Mit Angabe des Frakturortes in Klammern, sofern in Publikation vermerkt.
d: Außer den vorab genannten: BMI, Osteoporose in der Familiengeschichte, Rauchen, chronische Niereninsuffizienz, Zustand nach Organstransplantation
e: Angabe in N (%), sofern nicht anders vermerkt.
f: Die Basisdaten wurden nur für die sogenannten evaluierbaren Patienten beschrieben. Dies waren Patienten, mit mindestens einer röntgenologischen Folgeaufnahme (Intervention: 526, Kontrolle: 355).
g: Eigene Berechnung: absolute Zahlen aus Prozentwerten.
h: Der Anteil der Frauen mit Vorfrakturen liegt für die Studie knapp über 20 %. Getrennte Analysen der Ergebnisse zu Frauen ohne Vorfrakturen wurden nicht durchgeführt. Diese hier extrahierte Angabe bezieht sich allerdings nur auf 88 % der insgesamt randomisierten Frauen, sodass der Anteil der randomisierten Frauen mit Vorfrakturen unter den Randomisierten auch unterhalb von 20 % liegen könnte. Aufgrund dieser Unsicherheit wurde die Studie nicht aus der vorliegenden Bewertung ausgeschlossen.
i: Werte für Trochanter und Total body wurden nicht dargestellt.
j: Angabe als Mittelwert, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.
k: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen.
l: Die Angabe bezieht sich auf klinisch manifeste Frakturen (außer Wirbelkörper) nach dem 45. Lebensjahr. Es wurde für die vorliegende Bewertung angenommen, dass der Anteil der osteoporosetypischen Vorfrakturen < 20 % beträgt (siehe hierzu auch Anhang A).
m: Es wurden Frauen eingeschlossen, deren Menopause zu Studienbeginn vor mindestens 2 Jahren eingetreten war.
n: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.
o: Es werden nur Daten für Gruppe 1 (70- bis 79-Jährige) dargestellt, da in Gruppe 2 (≥ 80-Jährige) nur 16 % der Frauen über die Knochendichte eingeschlossen wurden.
p: Die Interventionsgruppe bestand aus 2 Behandlungsgruppen. Die Basischarakteristika wurden in der Publikation nur für die Gesamtgruppe angegeben.
q: Der Anteil von Personen mit Vorfrakturen lag zwar über den für den vorliegenden Bericht vorab festgelegten 20 %, aber die Publikation lieferte Ergebnisse zu nach Vorfrakturstatus stratifizierten Analysen.
r: Knochendichtemessungen waren für insgesamt N = 5375 verfügbar.
s: Angabe als T-Score.
t: Die Basisdaten wurden für alle randomisierten Personen berichtet. Daten für Personen ohne Vorfraktur wurden nicht getrennt berichtet.
u: Der Anteil von Männern mit Vorfrakturen liegt für die Studie über 20 %. Getrennte Analysen für Männer ohne Vorfraktur wurden in der Publikation nicht berichtet. Infolge einer Autorenanfrage wurden solche Daten geliefert. Der Vorfrakturstatus wurde mit Hilfe von Röntgenaufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule bestimmt. Allerdings war der Publikation zu entnehmen, dass die Vorfrakturen lediglich für N = 173 (von insgesamt 191 randomisierten) Männer der Interventionsgruppe und N = 80 (von insgesamt 93 randomisierten) Männer der Kontrollgruppe bestimmt werden konnte.
v: Eigene Berechnung: Prozentwert.
w: Es wird berichtet, dass der T-Score für die LWS auf der Basis von nichtstandardisierten Knochendichtemessungen kalkuliert wurde, wenn alle 4 Lendenwirbel als intakt befunden wurden. Die Basis der dargestellten Werte ist entsprechend für die Interventionsgruppe N = 172 und für die Kontrollgruppe N = 85.
x: Basisdaten beziehen sich auf die ITT-Population (4932 [97 %]). Diese Population ist definiert durch mindestens eine Einnahme der Studienmedikation (führte zum Ausschluss von N = 67) und mindestens eine Post-Baseline-Erhebung (nach 3 Monaten) von klinisch manifesten Frakturen (außer Wirbelkörper; führte zum Ausschluss von N = 97). Insgesamt konnten von 3640 (71 %) Frauen (darunter I: 1817, K: 1823) zu Baseline mindestens eine röntgenologischen Folgeaufnahme der

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Wirbelkörper durchgeführt werden. Von diesen wiederum wiesen 66,4 % keine vorbestehende Fraktur auf (N = 2416), die in die vorliegende Bewertung der Frakturen eingehen. Basisdaten wurden für diese Population nicht beschrieben.
y: Die Basisdaten wurden nur für die sogenannten evaluierbaren Patienten (Intervention: 84, Kontrolle: 80 [82 %]) berichtet. Sogenannte evaluierbare Patienten waren solche mit mindestens einer auswertbaren röntgenologischen Folgeaufnahme.
z: Angabe als Mittelwert und Standardfehler in Klammern.
aa: Eigene Berechnung: Differenz des mittleren Alters bei Studieneintritt und des mittleren Alters bei Einsetzen der Menopause.
bb: Die Basisdaten wurden nur für die sogenannte ITT-Population (30 Patienten je Gruppe [94 %]) berichtet.
cc: Die Basisdaten wurden allerdings nur für die Patienten mit einer vorliegenden Knochendichtemessung des ersten Besuchs berichtet (76 / 94 [81 %]).
dd: Darstellung der 3 Dosisgruppen: Gruppe 1: 50 IU Salcatonin, Gruppe 2: 100 IU Salcatonin; Gruppe 3: 200 IU Salcatonin;
ee: Overgaard 1992 berichtete neben den Basisdaten der randomisierten Population auch die Basisdaten der ausgewerteten Population (79 %) dar. Diese wurden in der vorliegenden Tabelle nicht dargestellt. Unterschiede der Basisdaten zwischen den randomisierten und ausgewerteten Patienten waren nicht erkennbar.
ff: Die Darstellung der Daten der Dosisgruppen erfolgte getrennt durch „/“.
gg: ≥ 20 % Reduktion der vorderen im Vergleich zur hinteren Wirbelkörperkante; bei Kompressionsdeformitäten ≥ 20 % Reduktion der hinteren Höhe im Vergleich zu einem angrenzenden Wirbel
hh: Nur Studiengruppe 1 (mit Osteoporose). Für diese Gruppe war das Vorhandensein einer Vorfraktur kein Einschlusskriterium im Gegensatz zu Studiengruppe 2;
ii: Daten Kanis et al. 2003 entnommen [146].
jj: Ursprünglich waren 5064 Frauen für Studiengruppe 1 (60 mg, 120 mg und Placebo) randomisiert worden. In der vorliegenden Tabelle wurden die Daten der Interventionsgruppe 60 mg und Placebo dargestellt. Allerdings sind in diesen Angaben auch Daten von 12 Frauen enthalten, für die kein Knochendichtemesswert an der Gesamthüfte vorlag.
kk: Für die Studiengruppe 1 waren es im Mittel (SD): Intervention: 17 (8) Jahre, Kontrolle: 18 (8) Jahre
ll : Diese Daten beziehen sich ausschließlich auf die ITT-Population. Diese war nach eigenen Berechnungen für Raloxifen vs. Placebo 1695 vs. 1739 und für Bazedoxifen vs. Placebo 1724 vs. 1739.
mm: Angabe als Spannweite in Klammern.
nn: Aufgrund des Ausschlusskriteriums „niedrigtraumatische Fraktur seit dem 40. Lebensjahr“ wird für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass der Anteil von Frauen mit osteoporosetypischen Vorfrakturen < 20 % liegt.
oo: Es wird zwar Anteil der Frauen mit vorbestehenden Frakturen > 20 % berichtet, allerdings befinden sich unter diesen als Frakturen jeglicher Art bezeichneten Frakturen alle Frakturen, die ab einem Alter von 40 Jahren eingetreten waren. Für den vorliegenden Bericht kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein großer Anteil nicht osteoporosetypischer Frakturen hierunter gezählt wurde.
pp: Entsprechend dem beschriebenen Ausschlusskriterium.
qq: Nicht zutreffend.

Tabelle 23: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention

Studienname	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Begleitbehandlung
Primäre Osteoporose			
Alendronat vs. Placebo			
Liberman 1995[a]	Gruppe 1: N = 202 5 mg Alendronat für 36 Monate Gruppe 2: N = 196 10 mg Alendronat für 36 Monate Gruppe 3: N = 199 20 mg Alendronat für 24 Monate und 5 mg Alendronat für weitere 12 Monate Einnahmeschema: oral 1x/Tag	N = 397 Placebo für 36 Monate Einnahmeschema wie Verum	oral: 500 mg Kalzium/Tag alle Gruppen
FIT[b]	N = 2214 Jahr 1 + 2: 5 mg Alendronat Jahr 3 + 4: 10 mg Alendronat Einnahmeschema: oral 1x/Tag	N = 2218 Placebo für Jahr 1 bis 4 Erscheinung und Einnahmeschema wie Verum	Personen mit einer Kalziumzufuhr von < 1000 mg/Tag: oral: 500 mg Kalzium + 250 IU Vitamin D/Tag
Risedronat vs. Placebo			
McClung 2001[c]	Gruppe 1: N = 1812 2,5 mg Risedronat Gruppe 2: N = 1812 5 mg Risedronat Einnahmeschema: nüchtern oral 1x/Tag	N = 1821 Placebo Erscheinung und Einnahmeschema wie Verum	oral: 1000 mg Kalzium/Tag + ≤ 500 IU Vitamin D/ Tag[d]
Boonen 2009	N = 114[e] 35 mg Risedronat Einnahmeschema: nüchtern oral 1x/Woche	N = 52[e] Placebo Einnahmeschema wie Verum	oral: Kalzium 1000 mg/Tag und Vitamin D 400 bis 500 IU/Tag

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention (Fortsetzung)

Studienname	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Begleitbehandlung
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Strontium Ranelat vs. Placebo			
TROPOS	N = 2479 2 g Strontium Ranelat Einnahmeschema: oral 1x/Tag, 1 oder 2 Dosen (nach Präferenz)	N = 2453 2 g Placebo Einnahmeschema wie Verum	Kalzium bis 1000 mg/Tag und Vitamin D bis 800 IU/Tag[f]
Fluorid vs. Placebo			
Reginster 1998	N = 100 oral: 20 mg Fluoridionen (= 2x 76 mg MFP) + 1000 mg Kalzium/Tag	N = 100 1000 mg Kalzium/Tag Erscheinung und Einnahmeschema wie Verum	Eine Hormonersatztherapie, die nicht zum Zweck der Knochenbehandlung verordnet wurde, wird weiter geführt (ca. 14 %)
Ringe 1998	N = 32 intermittierend: Monate 1 bis 3: oral: 15 mg Fluoridionen (= 3x 38 mg MFP)/Tag + 950 mg Kalzium (Kalziumgabe: 3x 150 mg/Tag und 1x 500 mg abends); Monat 4: oral: 1000 mg Kalzium/Tag	N = 32 oral: 1000 mg Kalzium Brausetablette/ Tag Einnahme abends	n. g.
Sebert 1995	N = 45 oral: 26,4 mg Fluoridionen (= 2 x 50 mg MFP) + 500,5 mg Kalzium (= 1250 mg Kalziumcarbonat)/Tag	N = 49 1001 mg Kalzium (entspricht 2500 mg Kalziumcarbonat) Erscheinung und Einnahmeschema wie Verum	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention (Fortsetzung)

Studienname	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Begleitbehandlung
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Kalzitonin vs. Placebo			
Overgaard 1992	Gruppe 1: N = 52 50 IU Salcatonin Gruppe 2: N = 52 100 IU Salcatonin Gruppe 3: N = 52 200 IU Salcatonin Einnahmeschema: intranasal 1x/Tag	N = 52 Placebo Einnahmeschema wie Verum	oral: 500 mg Kalzium/Tag
Raloxifen vs. Placebo			
MORE[g]	N = 1627 60 mg Raloxifen Einnahmeschema: oral 1x/Tag	N = 1577 Placebo Erscheinung und Einnahmeschema wie Verum	oral: 500 mg Kalzium/Tag + 400 bis 600 IU Cholecalciferol/Tag
Silverman 2008	N = 1849 60 mg Raloxifen Einnahmeschema: oral 1x/Tag	N = 1885 Placebo Einnahmeschema wie Verum	oral: Kalzium bis 1200 mg/Tag und Vitamin D 400 bis 800 IU/Tag
Bazedoxifen vs. Placebo			
Silverman 2008	N = 1886 20 mg Bazedoxifen Einnahmeschema: oral 1x/Tag	N = 1885 Placebo Einnahmeschema wie Verum	oral: Kalzium bis 1200 mg/Tag und Vitamin D 400 bis 800 IU/Tag
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo			
Alexandersen 2001	N = 234 oral: 3x 200 mg Ipriflavon/Tag	N = 240 Placebo Erscheinung und Einnahmeschema wie Verum	500 mg Kalzium/Tag

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention (Fortsetzung)

Studienname	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Begleitbehandlung
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo			
ECKO	N = 217 5 mg Vitamin K1 Einnahmeschema: oral 1x / Tag, morgens	N = 223 Placebo Einnahmeschema wie Verum	oral: Kalzium bis 1500 mg/Tag und Vitamin D bis 800 IU/Tag
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung			
Korpelainen 2004	N = 84 Jeweils von September bis März in beiden Behandlungsjahren: Einstündige Gruppen-trainingseinheiten (= 15 Min. Aufwärmphase, danach 45 Min. Sprung- und Balanceübungen) unter physiotherapeutischer Aufsicht kombiniert mit täglichem 20-minütigem Heimtraining der erlernten Übungen ansonsten ausschließlich Heimtraining[h]	N = 76 keine Behandlung Anregung zur Beibehaltung der täglichen Routineaktivitäten	2-mal jährlich Einladung zu Expertenseminaren (Themen: Ernährung, Gesundheit, medizinische Behandlung und Sturzprävention)
Sekundäre Osteoporose			
Zoledronat vs. Placebo			
Chapman 2009	N = 10 2 mg[i] Zoledronat in 100 ml Kochsalzlösung Einnahmeschema: intravenös 8x/21 Monate	N = 12 Placebo (100 ml Kochsalzlösung) Einnahmeschema wie Verum	oral: Kalzium 2x 600 mg/Tag und Vitamin D2 2x 1000 IU/Tag

ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; IU = International Units (deutsch: Internationale Einheiten); MFP = Monofluoridphosphat; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; Min. = Minuten; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis

a: Angaben zur Anzahl Personen beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation, d. h. auf Frauen mit und ohne Vorfrakturen
b: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen.

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention (Fortsetzung)

c: Es werden nur Daten für Gruppe 1 (70- bis 79-Jährige) dargestellt, da in Gruppe 2 (≥ 80-Jährige) nur 16 % der Frauen über die Knochendichte eingeschlossen wurden.
d: In Abhängigkeit der Serumkonzentration beim Screening.
e:Die von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Auswertungen für Personen ohne Vorfraktur berücksichtigten lediglich Personen, für die eine Beurteilung einer radiologischen Aufnahme der LWS zu Studienbeginn vollständig möglich war. Somit wurden insgesamt N = 31 Personen (11 %) aller Randomisierten nicht in die Analyse einbezogen. Ob es sich hierbei um Personen der Interventions- oder Kontrollgruppe handelt, ist nicht bekannt.
f: Die individuelle Dosis während der Run-in-Phase wurde unter Berücksichtigung der täglichen Kalziumaufnahme mit der Nahrung und 25-OH-D-Konzentration im Serum ermittelt.
g: Nur Studiengruppe 1 (mit Osteoporose). Für diese Gruppe war das Vorhandensein einer Vorfraktur kein Einschlusskriterium im Gegensatz zu Studiengruppe 2; diese Angabe beinhaltet die Daten der Frauen mit mindestens einer Röntgenfolgeaufnahme. Ursprünglich waren 5064 Frauen für Studiengruppe 1 randomisiert worden.
h: Die Studienteilnehmerinnen wurden dazu angehalten, ein Tagebuch über ihre täglichen sportlichen Aktivitäten zu führen. Die Physiotherapeuten waren für die Kontrolle der täglichen Einträge verantwortlich.
i: Der Publikation ist zu entnehmen, dass ursprünglich eine Dosierung von 4 mg Zoledronat vorgesehen war; hiervon wurde nach Verabreichung der 5 Dosen von insgesamt 63 aufgrund von fiebrigen Reaktionen der betreffenden Patienten abgesehen.

5.2.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 24 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene dargestellt, in Tabelle 25 bis Tabelle 27 folgt die Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.

5.2.5.2.1 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo

Von den 11 eingeschlossenen Studien wiesen lediglich 3 Studien eine adäquate Beschreibung der verdeckten Zuteilung auf. Für 8 der Studien wurde beschrieben, dass Patient sowie Behandler verblindet waren, ein unklares Concealment mit fehlender Verblindung kam nur in einer Studie vor. Neun Studien konnte ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene attestiert werden. Bei separater Betrachtung nach Endpunkten waren es maximal 5 Studien, die ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufwiesen. Dies lag für den Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ zumeist an einem auf Studienebene bereits als hoch eingeschätzten Verzerrungspotenzial.

5.2.5.2.2 Vergleich nichtmedikamentöse Intervention vs. Placebo bzw. Nichtbehandlung bei primärer Osteoporose

Während bei Alexandersen 2001 (Ipriflavon) aufgrund von Anhaltspunkten für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen werden muss, wird es sowohl bei ECKO (Vitamin K1) als auch bei Korpelainen 2004 (bewegungsbezogene Intervention) als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene ist das Verzerrungspotenzial für alle Studien hoch. Bei Alexandersen 2001 beruht das hohe Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene allein auf dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Bei ECKO beruht dies auf einer nicht auszuschließenden ergebnisgesteuerten Berichterstattung bzw. bei Korpelainen 2004 auf einer inadäquaten ITT-Umsetzung.

Eine Verblindung von Patient und Behandler war bei der bewegungsbezogenen Intervention bei Korpelainen 2004 nicht umsetzbar.

5.2.5.2.3 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo bei sekundärer Osteoporose

Zoledronat vs. Placebo

Bei Chapman 2008 liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Allerdings fehlte für diese Studie die Beschreibung der Randomisierungssequenz. Außerdem blieb offen, ob und für wie viele Personen die Verblindung im Verlauf der Studie aufgehoben wurde, da für die Kontrollgruppe bei Absinken des Knochendichtemesswerts die Möglichkeit des Gruppenwechsels bestand. Es wurde nicht beschrieben, wie viele Personen hiervon betroffen waren. Dies bedeutete für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene, dass unklar bleibt, auf welche Population sich die getroffenen Aussagen beziehen. Daher kann weder die Einhaltung des ITT-Prinzips noch die ergebnisunabhängige Berichterstattung eingeschätzt werden.

Tabelle 24: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studienname	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Primäre Osteoporose							
Alendronat vs. Placebo							
Liberman 1995	unklar[a]	unklar[a]	(ja)[b]	unklar[c]	ja	nein[c]	hoch[d]
FIT	adäquat	adäquat	ja	ja	ja	ja	niedrig
Risedronat vs. Placebo							
McClung 2001	unklar[a]	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	niedrig
Boonen 2009	unklar[a]	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	niedrig
Strontium Ranelat vs. Placebo							
TROPOS	unklar[a]	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fluorid vs. Placebo							
Reginster 1998	adäquat	adäquat	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ringe 1998	unklar[a]	unklar[a]	nein	nein	ja	ja	hoch[d]
Sebert 1995	unklar[a]	unklar[a]	ja	(ja)[b]	ja	ja	niedrig
Kalzitonin vs. Placebo							
Overgaard 1992	adäquat	unklar[a]	(ja)[b]	(ja)[b]	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fortsetzung)

Studienname	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Raloxifen vs. Placebo							
MORE	unklar[a]	unklar[a]	ja	(ja)[b]	ja	ja	niedrig
Silverman 2008	adäquat[e]	adäquat	unklar[a]	unklar[a]	ja	ja	niedrig
Bazedoxifen vs. Placebo							
Silverman 2008	*Siehe Silverman 2008 unter „Raloxifen vs. Placebo“*						
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo							
Alexandersen 2001	unklar[a]	adäquat	ja	ja	nein[f]	ja	hoch[g]
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo							
ECKO	adäquat	adäquat	ja	ja	ja	nein[h]	niedrig
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung							
Korpelainen 2004	adäquat	adäquat	nein[i]	nein[i]	ja	ja	niedrig
Sekundäre Osteoporose							
Zoledronat vs. Placebo							
Chapman 2009	unklar[j]	adäquat	unklar[k]	unklar[k]	ja	ja	niedrig

ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis

Tabelle 24: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fortsetzung)

a: In der Publikation nicht beschrieben.
b: Vermutlich ja, da die Studien als doppelblind bzw. dreifach verblindet bezeichnet wurden.
c: Die Studie wurde zwar als doppelblind beschrieben, jedoch erfolgte nach 2 Jahren eine Dosisänderung in nur einer Gruppe mit Verlängerung der Studie um ein weiteres doppelblindes Jahr. Es bleibt unklar, wie die Verblindung in diesem Fall möglich sein soll.
d: Unklare Beschreibung der verdeckten Zuteilung in Verbindung mit fehlender bzw. unklarer Beschreibung der Verblindung.
e: In der Publikation wird beschrieben, dass die Randomisierung stratifiziert nach der Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen erfolgte, um eine Gleichverteilung von Personen mit und ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen auf die Untersuchungsgruppen zu gewährleisten.
f: Die in der Designpublikation [151] als primär definierte Zielgröße (Wirbelkörperfrakturen), wurde in der Ergebnispublikation [150] als sekundär berichtet. Es wurden keine Ergebnisse für die Zielgröße „periphere Frakturen“ berichtet (ohne Angabe von Gründen).
g: Aufgrund ergebnisgesteuerter Berichterstattung.
h: Es wird beschrieben, dass Studienteilnehmer von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen wurden, wenn ihr jährlich erhobener T-Score für die LWS, den Schenkelhals oder die Hüfte unter einen Wert von -2,5 fiel. Eine Verzerrung durch Selektion während des Studienverlaufs kann nicht ausgeschlossen werden.
i: Eine Verblindung von Patient und Behandler ist bei dieser Intervention nicht möglich.
j: In der Publikation nicht beschrieben.
k: Es wird nicht beschrieben, dass die Patienten gegenüber der Behandlung bzw. die Behandler verblindet waren, vielmehr finden sich Anhaltspunkte dafür, dass sich in dieser Studie die Gewährleistung einer möglichen Verblindung als schwierig gestaltet: Die Patienten bzw. die Behandler werden über das jeweilige Ergebniss der Knochendichtemessung informiert und im Fall einer Verringerung der Knochendichte im Vergleich zum Start der Untersuchung, wird den Studienteilnehmern der Kontrollgruppe die Möglichkeit eines Wechsels in die Interventionsgruppe angeboten.

Tabelle 25: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Primäre Osteoporose					
Alendronat vs. Placebo					
Liberman 1995	unklar[a]	adäquat	unklar[b]	ja	hoch[c]
FIT	ja	adäquat	ja	ja	niedrig
Risedronat vs. Placebo					
McClung 2001	unklar[a]	adäquat[d]	nein[e]	ja	hoch[f]
Boonen 2009	unklar[a]	inadäquat[g]	ja	nein[h]	hoch[i]
Strontium Ranelat vs. Placebo					
TROPOS	Es wurden keine Daten für die interessierende Subgruppe (Frauen ohne Vorfrakturen) berichtet.				
Fluorid vs. Placebo					
Reginster 1998	ja	adäquat	ja	ja	niedrig
Ringe 1998	unklar[a]	adäquat	ja	ja	hoch[c]
Sebert 1995	unklar[a]	adäquat	ja	ja	niedrig
Kalzitonin vs. Placebo					
Overgaard 1992	unklar[a]	inadäquat[j]	ja	ja	hoch[k]
Raloxifen vs. Placebo					
MORE	(ja)[l]	adäquat	ja	ja	niedrig
Silverman 2008	Es wurden keine Daten für die interessierende Subgruppe (Frauen ohne Vorfrakturen) berichtet				
Bazedoxifen vs. Placebo					
Silverman 2008	Es wurden keine Daten für die interessierende Subgruppe (Frauen ohne Vorfrakturen) berichtet				

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ (Fortsetzung)

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	Es wurden keine Daten für dieses Zielkriterium dokumentiert, obwohl die Erhebung zumindest als kombinierter Endpunkt geplant war.				
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo					
ECKO	ja	adäquat	nein[m]	ja	hoch[n]
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung					
Korpelainen 2004[o]	ja	inadäquat[p]	ja	ja	hoch[k]
Sekundäre Osteoporose					
Zoledronat vs. Placebo					
Chapman 2009	unklar[a]	unklar[q]	unklar[r]	ja	hoch[s]

ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; ITT = Intention-to-treat; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis;

a: In der Publikation nicht beschrieben.
b: In der Publikation geht erst aus der Diskussion hervor, dass es sich um Post-hoc-Analysen handelt.
c: Aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.
d: Wurde für Hüftfrakturen berichtet.
e: Selektive Ergebnisdarstellung bspw. hinsichtlich aller Frakturen abgesehen von Hüftfrakturen. Diese wurden lediglich für die Subgruppe mit Vorfrakturen berichtet.
f: Ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.
g: In der Publikation wird berichtet, dass dieser Endpunkt nach dem ITT-Prinzip ausgewertet werden sollte. Die Autoren definierten die zugrunde liegende Population als all diejenigen Patienten, die randomisiert worden waren und wenigstens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Die von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Auswertungen für Personen ohne Vorfraktur berücksichtigten lediglich Personen, für die eine Beurteilung einer radiologischen Aufnahme der

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ (Fortsetzung)

LWS zu Studienbeginn vollständig möglich war. Dies stellt eine Verletzung des ITT-Prinzips dar und resultiert in insgesamt N = 31 Personen (284 – 253) bzw. 11 % aller Randomisierten, die nicht in die Analyse einbezogen wurden.
h: In der Publikation wird beschrieben, dass vertebrale Frakturen, die im Rahmen von klinisch manifesten Frakturen erhoben wurden, sowohl symptomatische als auch nicht symptomatische beinhalteten. Dies stellt einen Widerspruch zur übergeordneten Endpunktdefinition dar. Darüber hinaus wird lediglich für diesen Frakturtyp die Notwendigkeit einer radiologischen Bestätigung angegeben. Es ist unklar, ob es sich bei den anderen klinisch manifesten Frakturen ebenfalls um radiologisch bestätigte Frakturen handelt.
i: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und siehe Begründung für „Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen“.
j: Die Auswertung beruht auf < 80 % (164 / 208) der Patienten.
k: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.
l: Vermutlich ja, da Studien als doppelblind bzw. dreifach verblindet bezeichnet wurden.
m: Entgegen der Endpunktdefinition in der Publikation, geht aus den Studienprotokollen hervor, dass für die Studiendauer von 2 Jahren ursprünglich keine Erhebung von Frakturdaten vorgesehen war: Hinweis auf eine zusätzliche Verzerrung der Daten.
n: Ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.
o: In der Publikation werden ausschließlich sturzassoziierte Frakturen berichtet.
p: Diskrepante Angaben zu Personen, die die Studie beendet haben (Flussdiagramm: N = 69 [Intervention], N = 67 [Kontrolle] Text: N = 68 bzw. N = 65. Im Flussdiagramm erfolgt außerdem die Angabe, es seien 24 Withdrawals, im Text wird beschrieben, es gebe 24 Gründe für Withdrawals ohne Angabe, wie viele Personen davon betroffen sind). Hoher Anteil von Withdrawals bei unterschiedlichen Anteilen in den Behandlungsgruppen (Intervention: 16 / 84 = 19 %, Kontrolle: 11 / 76 = 15 % oder Intervention: 15 / 84 = 18 %, Kontrolle: 9 / 76 = 12 %). Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Ersetzungsstrategien der fehlenden Werte führen zu qualitativ unterschiedlichen Ergebnissen (selbst berechnet).
q: Der Publikation ist nicht zu entnehmen, auf welches Patientenkollektiv sich die getroffenen Aussagen beziehen, sodass nicht geprüft werden kann ob eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte.
r: Der Publikation ist nicht zu entnehmen, auf welches Patientenkollektiv sich die getroffenen Aussagen beziehen, sodass nicht geprüft werden kann, ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt zutrifft.
s: Aufgrund von Unklarheiten hinsichtlich der Verblindung der Endpunkterheber, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und der nicht auszuschließenden ergebnisgesteuerten Berichterstattung.

Tabelle 26: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“[a]

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Primäre Osteoporose					
Alendronat vs. Placebo					
Liberman 1995	ja	unklar[b]	unklar[c]	ja	hoch[d]
FIT	*ja*	*adäquat*	*ja*	*ja*	*niedrig*
Risedronat vs. Placebo					
McClung 2001	*unklar[e]*	*adäquat*	*ja*	*nein[f]*	*hoch[g]*
Boonen 2009	unklar[e]	inadäquat[h]	ja	ja	hoch[i]
Strontium Ranelat vs. Placebo					
TROPOS	*unklar[j]*	*adäquat*	*ja*	*ja*	*niedrig*
Fluorid vs. Placebo					
Reginster 1998	ja	unklar[b]	unklar[k]	ja	hoch[l]
Ringe 1998	unklar[e]	adäquat	ja	ja	hoch[m]
Sebert 1995	unklar[e]	adäquat	ja	ja	niedrig
Kalzitonin vs. Placebo					
Overgaard 1992	unklar[e]	unklar[b]	unklar[n]	ja	hoch[l]
Raloxifen vs. Placebo					
MORE	*(ja)[o]*	*adäquat*	*ja[p] / nein[q]*	*ja*	*niedrig [p,q]*
Silverman 2008	*unklar[e]*	*adäquat*	*nein[r]*	*nein[s, t]*	hoch[u]
Bazedoxifen vs. Placebo					
Silverman 2008	*Siehe Silverman 2008 unter „Raloxifen vs. Placebo“*				

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	unklar[e]	adäquat	ja	ja	hoch[m]
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo					
ECKO	ja	adäquat	nein[v]	ja	hoch[w]
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung					
Korpelainen 2004	Es wurden keine endpunktspezifischen Daten erhoben				
Sekundäre Osteoporose					
Zoledronat vs. Placebo					
Chapman 2009	unklar[e]	unklar[x]	unklar[y]	nein[z]	hoch[aa]
ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia					

a: Es gab Studien, für die in den entsprechenden Publikationen Daten zu unerwünschten Ereignissen von Populationen berichtet wurden, die über die für die vorliegende Bewertung relevante Population hinausgingen. Diese Studien wurden in der nachfolgenden Tabelle in kursiver Schrift dargestellt.
b: Bezugspopulation unklar.
c: Von 3 Dosisgruppen wurden die unerwünschten Ereignisse lediglich für eine Dosisgruppe berichtet. Dies waren nur 32,8 % der randomisierten Patienten. Als Grund war angegeben, dass die Häufigkeiten in den anderen Dosisguppen ähnlich waren.
d: Aufgrund hohem Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Tatsache dass ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann.
e: In der Publikation nicht beschrieben.
f: Ausschließlich für die unerwünschten Ereignisse wurden die Angaben nur für die unabhängig voneinander randomisierten Gruppen (sowohl 70- bis 79-Jährige als auch 80-Jährige und älter) zusammen ausgewertet.
g: Siehe Begründung für Einschätzung des Kriteriums „Keine sonstigen Aspeke, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen“.
h: Laut Publikation sollte dieser Endpunkt nach dem ITT-Prinzip ausgewertet werden. Als ITT-Population wurden all diejenigen Patienten definiert, die randomisiert worden waren und eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Die von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Auswertungen für Personen

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)

ohne Vorfraktur berücksichtigten lediglich Personen, für die eine Beurteilung einer radiologischen Aufnahme der LWS zu Studienbeginn vollständig möglich war. Dies stellt eine Verletzung des ITT-Prinzips dar, da insgesamt N = 31 Personen (11 %) aller Randomisierten nicht in die Analyse eingingen.
i: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.
j: In der Publikation nicht beschrieben. Allerdings findet sich in der Designpublikation von Meunier et al. die Angabe, dass regelmäßig ein EKG durchgeführt wurde. Die Bewertung hiervon wurde zentral durchgeführt.
k: Nur teilweise quantitative Auswertung
l: Unklare Umsetzung des ITT-Prinzips. Unklar, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte.
m: Aufgrund hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.
n: Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden, anders als für die anderen Zielkriterien, nur für die 3 Dosisgruppen gepoolt berichtet. Eine Begründung wurde hierfür nicht gegeben.
o: Vermutlich ja, da Studien als doppelblind bzw. dreifach verblindet bezeichnet werden.
p: Gilt für die von den Autoren als schwerwiegend bezeichnete unerwünschten Ereignisse.
q: Gilt für die von den Autoren als weniger schwerwiegend bezeichneten unerwünschten Ereignisse. Hier dokumentierten sie nach eigenen Angaben ausschließlich unerwünschte Ereignisse für die ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorlag und Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von mehr als 2 % auftraten.
r: Daten für die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Abdominalschmerz, zufällige Verletzungen, Gelenkschmerz, Rückenschmerz, Grippesyndrom, Kopfschmerz, Bluthochdruck, Infektionen und Schmerzen ohne weitere Spezifizierung durch die Autoren) wurden, anders als für ausgewählte unerwünschte Ereignisse, pauschal berichtet. Die Autoren schilderten, dass diese jeweils wenigstens von 20 % der Patientinnen in der Interventionsgruppe berichtet wurden. Für ausgewählte unerwünschte Ereignisse wurden ohne Begründung für die Selektion detaillierte Ergebnisse aufgeführt.
s: In der Hauptpublikation (Silverman et al. 2008) werden für die Gesamtpopulation Daten zum endometrialem Karzinom und zur endometrialen Hyperplasie berichtet. In Archer et al. 2009 wird jedoch berichtet, dass diese Endpunkte nicht einheitlich für alle Studienteilnehmerinnen erhoben worden sind.
t: Die Anzahl der berichteten Ereignisse für eine fibrozystische Brusterkrankung in den identifizierten Publikationen zu Silverman 2008 sind diskrepant.
u: Siehe Begründung für die Einschätzung der Kriterien „Ergebnisunabhängige Berichterstattung“ sowie „Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen“.
v: In der Publikation finden sich keine vollständigen Angaben zu SAEs zum Zeitpunkt einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren.
w: Aufgrund der Tatsache, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann.
x: Es bleibt unklar, auf welches Patientenkollektiv sich die getroffenen Aussagen beziehen, sodass die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar bleibt.
y: Es bleibt unklar auf welches Patientenkollektiv sich die getroffenen Aussagen beziehen, sodass die ergebnisunabhängige Berichterstattung unklar bleibt.
z: Die Publikation berichtet keine Daten zu den zur Verfügung gestellten Schmerzmitteln je Gruppe, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse zum Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht ausgeschlossen werden kann.
aa: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der unklaren Verblindung der Endpunkterheber, unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips und der nicht auszuschließenden ergebnisgesteuerten Berichterstattung sowie sonstiger Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Tabelle 27: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „Combined Pain Mobility Score“

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Primäre Osteoporose					
Fluorid vs. Placebo					
Ringe 1998	unklar	adäquat	ja	ja	hoch[a]

a: Aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

Tabelle 28: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „Lebensqualität“

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Primäre Osteoporose					
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo					
ECKO	ja	inadäquat[a]	nein[b]	ja	hoch[c]
ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia					

a In der Publikation wird beschrieben, dass für die Auswertung lediglich beobachtete Daten herangezogen wurden (Observed-Case-Analyse).
b: In der Publikation wird lediglich berichtet, dass hinsichtlich der Lebensqualität kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorgelegen hat. Auf welchen Zeitraum und welche Population sich diese Aussage bezieht ist unklar.
c: Aufgrund Verletzung des ITT-Prinzips und Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5.2.6 Ergebnisse zu den Therapiezielen

In den eingeschlossenen Studien wurden zumeist Ergebnisse zu klinisch manifesten Frakturen dokumentiert, die teilweise nicht näher spezifiziert waren bzw. sich auf die gemeinsame Auswertung verschiedener Frakturarten bezogen. Diese werden im Folgenden übergreifend als „klinisch manifeste Frakturen“ bezeichnet. Vereinzelt berichteten Studien zusätzlich Ergebnisse für spezifische Frakturtypen wie Hüft-, Handgelenk- und klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen. Da Letztere häufig als Untergruppe oder Subgruppen dargestellt wurden, werden im vorliegenden Bericht zunächst die Ergebnisse für alle klinisch manifesten, in den Publikationen aber nicht getrennt beschriebenen Frakturen berichtet (Tabelle 29). Anschließend wird in gesonderten Tabellen auf die näher spezifizierten relevanten Frakturtypen eingegangen (Tabelle 30 bis Tabelle 32).

Auch für die Ergebnisdarstellung wird die Ordnung nach Wirkstoffen bzw. Therapieformen beibehalten. Es werden jeweils nur die Wirkstoffe aufgeführt, für die auch jeweils für den entsprechenden Endpunkt Ergebnisse beschrieben wurden.

5.2.6.1 Klinisch manifeste Frakturen

Primäre Osteoporose

Es lagen Ergebnisse für die Wirkstoffe Alendronat, Risedronat, Fluorid und Kalzitonin sowie zum Nahrungsergänzungsmittel Vitamin K1 und zur bewegungsbezogenen Intervention vor.

Alendronat vs. Placebo

Liberman 1995 wertete eine Reihe von klinisch manifesten Frakturtypen aus (siehe Fußnote Tabelle 29). Die Ergebnisse von FIT umfassten alle klinisch manifesten Frakturen außer Schädel-, Gesichts- und Wirbelkörperfrakturen. In den vorliegenden Publikationen wurden folgende kombinierten Endpunkte ausgewertet (Tabelle 29):

- alle klinisch manifesten Frakturen (inklusive klinisch manifester Wirbelkörperfrakturen),
- alle klinisch manifesten Frakturen, außer Schädel- und Gesichtsfrakturen sowie Wirbelkörperfrakturen,
- alle klinisch manifesten Frakturen, außer Hüft-, Handgelenk- und Wirbelkörperfrakturen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse entsprechend dieser Einteilung dargestellt.

Alle klinisch manifesten Frakturen (inklusive klinisch manifester Wirbelkörperfrakturen)

Hierfür dokumentierten sowohl Liberman 1995 als auch FIT Ergebnisse. Für FIT wurde beschrieben, dass keine Schädelfrakturen mit eingingen, für Liberman 1995 nicht. Die quanti-

tative Zusammenfassung der Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse (siehe Abbildung 7) zeigt bei homogenem Ergebnis keine statistische Signifikanz (p = 0,077).

Alle klinisch manifesten Frakturen, außer Schädel- und Gesichtsfrakturen sowie Wirbelkörperfrakturen

Liberman 1995 dokumentierte hierzu keine Ergebnisse. FIT untersuchte zunächst alle Frauen gemeinsam und dann in nach Knochendichteausgangswert stratifizierten Subgruppenanalysen. In der Analyse aller Frauen (unabhängig vom Knochendichteausgangswert) zeigte sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Alendronat- und Placebogruppe.

FIT berichtet außerdem eine Analyse von Subgruppen, die durch T-Scores definiert waren. Diese Subgruppenanalysen wurden zwar nach Randomisierung, aber vor Entblindung geplant. Der Interaktionstest zwischen Knochendichte und Therapie (siehe Abbildung 6) zeigte statistische Signifikanz (p = 0,008). Für die Frauen mit einem T-Score < -2,5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention. Für Frauen mit einem höheren T-Score hatte die Therapie hingegen keine Vorteile.

Für diesen Endpunkt liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat für postmenopausale Frauen mit einem T-Score < -2,5 (bestimmt mit zentraler DXA) vor.

Für Frauen mit einem T-Score > -2,5 liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat vor.

Alle klinisch manifesten Frakturen, außer Hüft-, Handgelenk- und Wirbelkörperfrakturen

Das Ergebnis für die Auswertung dieses Endpunkts beruht auf den Daten von FIT. Diese Studie dokumentierte zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung. Es ist jedoch nicht klar, welche Frakturtypen genau erfasst wurden. Berichtet wurde allerdings, dass die Prädilektionsstellen für osteoporoseassoziierte Frakturen, Hüft- und Handgelenkfrakturen, nicht erfasst wurden, weshalb dieses Ergebnis als nicht ausreichend relevant eingeschätzt wird.

Für diesen Endpunkt liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat vor.

Risedronat vs. Placebo

Nur eine der beiden eingeschlossenen Studien (Boonen 2009) berichtete Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Die auf Anfrage an die Autoren dem IQWiG zur Verfügung gestellten Ergebnisse bezogen sich (wie die der Gesamtpopulation auch) lediglich auf Männer, für die zu Studienbeginn eine vollständige Bewertung einer radiologischen Aufnahme der LWS möglich gewesen war, sodass 11 % aller Randomisierten in der Auswertung nicht berücksichtigt

wurden. Außerdem ging aus der Publikation hervor, dass vertebrale Frakturen, die neben nicht vertebralen Frakturen nach 24 Monaten unter dem Endpunkt klinisch manifeste Frakturen erhoben wurden, sowohl symptomatische als auch nicht symptomatische beinhalteten. Frakturereignisse wurden im Rahmen der Dokumentation unerwünschter Ereignisse erhoben. Die Lokalisation der Frakturen der 4 Männer aus der Interventionsgruppe bzw. der 3 Männer aus der Kontrollgruppe wurde nicht berichtet. Angaben für einen Gruppenunterschied fehlten und der selbst berechnete p-Wert wies auf keinen statistisch signifikanten Effekt hin.

Für diesen Endpunkt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Risedronat vor. Dies gilt für Männer, die per zentraler DXA als osteoporotisch eingestuft wurden.

Fluorid vs. Placebo

Alle 3 eingeschlossenen Studien (Reginster 1998, Ringe 1998, Sebert 1995) dokumentierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Es wurden in den Studien unterschiedliche Frakturtypen zusammengefasst betrachtet, z. T. aber nicht näher beschrieben (siehe Fußnoten Tabelle 29). Bei Sebert 1995 wurden die Frakturen über eine Patientenbefragung erhoben. Für die anderen beiden Studien fehlten Informationen zur Frakturerhebung.

In die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse mittels einer Meta-Analyse gehen nur die Ergebnisse von Reginster 1998 und Ringe 1998 ein (siehe Abbildung 8). In der Studie Sebert 1995 waren keine Ereignisse eingetreten, weshalb kein relatives Risiko berechnet werden konnte und die Studie somit nicht in die Meta-Analyse mit eingeht. Wegen zu hoher Heterogenität wird kein gepoolter Schätzer dargestellt.

Anhand des Forest Plots zeigen sich numerisch gegenläufige Effekte, keine der beiden Studien weist einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Ein möglicher Grund für die Heterogenität könnten die unterschiedlichen Studienpopulationen sein. So schloss die Studie Reginster 1998 postmenopausale Frauen ein und Ringe 1998 hingegen Männer mit einer beginnenden idiopathischen Osteoporose. Außerdem berichtete Reginster 1998 im Gegensatz zu Ringe 1998 weitere Risikofaktoren, die ein Teil der Studienpopulation aufwies. Ein methodischer Grund für die Heterogenität könnte in den unterschiedlichen Verzerrungspotenzialen liegen. So wies die Studie Ringe 1998 ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene und damit auch für diesen Endpunkt auf (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

Für diesen Endpunkt liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat vor. Dies gilt für postmenopausale Frauen sowie für Männer, die mit zentraler DXA als osteoporotisch diagnostiziert wurden.

Kalzitonin vs. Placebo

Für diesen Vergleich lag eine Studie (Overgaard 1992) vor. In der Publikation zu dieser Studie fehlten nähere Informationen, welche Frakturtypen als „periphere“ Frakturen klassifiziert wurden. Es wurde jedoch eine Einschränkung auf atraumatische und niedrig traumatische Frakturursachen vorgenommen. Außerdem fehlten Angaben für einen Gruppenunterschied. Keiner der nachträglich berechneten p-Werte wies auf statistisch signifikante Effekte hin.

Für diesen Endpunkt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Kalzitonin vor. Dies gilt für postmenopausale Frauen, die per SPA am Unterarm als osteoporotisch eingestuft wurden.

Vitamin K1 vs. Placebo

Eine Studie (ECKO) lag für diesen Vergleich vor. Alle Frakturen außer denen der Finger und Zehen wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten über Berichte der Studienteilnehmerinnen erhoben und anschließend durch radiologische Befunde bestätigt. Die Studie berichtete keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Vitamin-K1- und der Placebogruppe. Es lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für diesen Endpunkt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Vitamin K1 vor. Dies gilt für postmenopausale Frauen mit erniedrigter Knochendichte, die per zentraler DXA identifiziert wurden.

Bewegungsbezogene Intervention

Korpelainen 2004 berichtete ausschließlich sturzassoziierte Frakturen nach 30 Monaten. Stürze und Frakturen, die mit Unfällen mit motorisierten Fahrzeugen oder Fahrrädern in Verbindung standen, wurden nicht berücksichtigt. Die Frakturlokalisationen, wie beispielsweise an Handgelenk, Wirbelkörper oder Becken wurden zwar im Einzelnen genannt, aber die Auswertung der Personen mit Fraktur erfolgte in der Publikation über alle Lokalisationen. Aus dem Text der Publikation geht hervor, dass eine Person 2 Frakturen erlitten hatte; aber um welche Frakturen es sich hierbei handelte blieb unklar. Aus diesem Grund wurden alle Frakturen in Tabelle 29 dargestellt.

In der Kontrollgruppe ohne Intervention erlitten statistisch signifikant mehr Frauen Frakturen als in der Gruppe derjenigen, die eine bewegungsbezogene Intervention erhalten hatten. Allerdings lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für diesen Endpunkt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer bewegungsbezogenen Intervention vor. Dies gilt für postmenopausale Frauen, die per zentraler DXA als osteoporotisch eingestuft wurden.

Sekundäre Osteoporose

Zolendronat vs. Placebo

Chapman 2008 berichtete, dass weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe nicht vertebrale Frakturen aufgetreten sind. Die Studie schloss nur wenige Männer und Frauen ein und wies außerdem ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Für diesen Endpunkt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Zolendronat bei Frauen und Männern mit Mukoviszidose vor. Dies gilt für diese Population, die entweder per zentraler oder peripherer DXA als osteoporotisch eingestuft wurde.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „alle klinisch manifesten Frakturen, außer Schädel- und Gesichtsfrakturen sowie Wirbelkörperfrakturen“ ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen mit einem T-Score < -2,5 (gemessen mit zentraler DXA) vor. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Wechselwirkung (Interaktion) zwischen erniedrigter Knochendichte und Therapie (siehe Abbildung 6): Für Frauen mit einer Osteoporose (gemäß WHO-Definition) konnte ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie abgeleitet werden, für Frauen mit einer weniger erniedrigten Knochendichte war das nicht der Fall.

Für Studien, in denen die Personen über andere Verfahren als die zentrale DXA diagnostiziert wurden, kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

Tabelle 29: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Frakturen“[a]

Studien-name	Endpunkt / Fraktur-definition	Erhebungs-zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[c] [95 %-KI] p-Wert	Endpunkt-spezifisches VzP
Primäre Osteoporose								
Alendronat vs. Placebo								
Liberman 1995	Frakturen[d] / symptomatisch	36	**I:** 597 **K:** 397	**I:** 46 **K:** 47	0,65 [0,43; 0,98][e] n. g.	**I:** 45 (7,5) **K:** 38 (9,6)	0,79 [0,52; 1,22][f] n. g.	hoch
FIT[g]	Frakturen[h] / Arztdiagnose, Selbstberichte bestätigt durch radiologischen Befund oder andere Tests[i]	48	**I:** 2214 **K:** 2218	n. g.	n. g.	**I:** 272 (12,3) **K:** 312 (14,1)	0,86 [0,73; 1,01][j, k] p = 0,07[j]	niedrig
			Subgruppenanalyse stratifiziert nach Ausgangsknochendichte[l]					
			T-Score < -2,5					
			I: 819[m] **K:** 812[m]	n. g.	n. g.	**I:** 107 (13,1) **K:** 159 (19,6)	0,64 [0,50; 0,82][j, k] n. g.	
			T-Score -2,0 - -2,5					
			I: 726[m] **K:** 710[m]	n. g.	n. g.	**I:** 92 (12,7) **K:** 87 (12,3)	1,03 [0,77; 1,39][j, k] n. g.	
			T-Score -1,5 - -2,0					
			I: 669[m] **K:** 696[m]	n. g.	n. g.	**I:** 73 (10,9) **K:** 66 (9,5)	1,14 [0,82; 1,60][j, k] n. g.	
	Frakturen[n] / s. o.		**I:** 2214 **K:** 2218	n. g.	n. g.	**I:** 261 (11,8) **K:** 294 (13,3)	0,88 [0,74; 1,04][j] p = 0,13[j]	
	Frakturen[o] / s. o.			n. g.	n. g.	**I:** 182 (8,2) **K:** 227 (10,2)	0,79 [0,65; 0,96][j, k] p = 0,02[j]	

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Frakturen“[a] (Fortsetzung)

Studien-name	Endpunkt / Fraktur-definition	Erhebungs-zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[c] [95 %-KI] p-Wert	Endpunkt-spezifisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)								
Risedronat vs. Placebo								
Boonen 2009	Frakturen[p] / berichtet als unerwünschtes Ereignis	24	**I:** 114 **K:** 52	n. g.	n. g.	**I:** 4 **K:** 3	n. g. p = 0,592[q]	hoch
Fluorid vs. Placebo								
Reginster 1998	Frakturen[r] / n. g.	48	**I:** 100 **K:** 100	**I:** 15 **K:** 13	1,12 [0,53; 2,35][s] n. g.	**I:** 12 (12) **K:** 11 (11)	1,09 [0,51; 2,36][t] p = 0,8246[u]	niedrig
Ringe 1998	Frakturen[v] / n. g.	36	**I:** 30 **K:** 30	**I:** 3 **K:** 11	n. g. p = 0,0807	**I:** 3 (10,0)[e] **K:** 8 (26,7)[e]	0,38 [0,11; 1,28][t] p = 0,095[u]	hoch
Sebert 1995	Frakturen[w] / Patienten-bericht	24	**I:** 45 **K:** 49	**I:** 0 **K:** 0	n. g.	I: 0 K: 0	n. g. p = 1[x]	niedrig
Kalzitonin vs. Placebo								
Overgaard 1992[y]	Frakturen[z] / Krankenakten, radiologische Befunde	24	**I:** Gruppe 1: 40 Gruppe 2: 43 Gruppe 3: 4 **K:** 40	n. g.	n. g.	**I:** Gruppe 1: 1 (2,5)[e] Gruppe 2: 1 (2,3)[e] Gruppe 3: 0 (0)[e] **K:** 2 (5,0)[e]	n. g. p = 0,681[x] p = 0,546[x] p = 0,159[x]	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Frakturen“[a] (Fortsetzung)

Studien-name	Endpunkt / Fraktur-definition	Erhebungs-zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[c] [95 %-KI] p-Wert	Endpunkt-spezifisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)								
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo								
ECKO	Frakturen[aa] / Selbstberichte bestätigt durch radiologische Befunde	24	**I:** 217 **K:** 223	n. g.	n. g.	n. g.	0.41 [0,15; 1,18] p = 0,08	hoch
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung								
Korpelai-nen 2004	Frakturen / sturzassoziiert[bb]	30	**I:** 84 **K:** 76	**I:** 6[cc] **K:** 16[cc]	n. g. p = 0,019	**I:** 6 (7,1)[dd] **K:** 15 (19,7)[dd]	n. g. p = 0,019[q]	hoch
Sekundäre Osteoporose								
Zoledronat vs. Placebo								
Chapman 2009	Frakturen[ee] / n. g.	24	n. g.	**I:** 0 **K:** 0	n. g.	**I:** 0 (0) **K:** 0 (0)	n. g.	hoch

I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe
ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; KI = Konfidenzintervall; LWS = Lendenwirbelsäule; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; NNT = Number Needed to Treat; p = p-Wert; s. o. = siehe oben; VzP = Verzerrungspotenzial

a: Auswertungen zu spezifischen Frakturtypen finden sich in Tabelle 30 bis Tabelle 32.
b: Angabe als Anzahl Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
c: Sofern nicht anders vermerkt.

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Frakturen“ (Fortsetzung)

d: Diese beinhalten: Becken-, Oberarm, Bein-, Rippen-, Knöchel-, Finger-, Schlüsselbein/Sternum-, Schulter-, Kopffrakturen, Hüft- und Handgelenkfrakturen. Die Häufigkeiten dieser Frakturen wurden ebenfalls in der Publikation genannt, jedoch im vorliegenden Bericht nicht alle im Einzelnen dargestellt. Eine gesonderte Darstellung erfolgte für Hüftfrakturen (siehe Tabelle 30) und Handgelenkfrakturen (siehe Tabelle 31).
e: Eigene Berechnung unter Berücksichtigung der Follow-up-Zeiten (1525 vs. 1015 Patientenjahre).
f: Aus Proportional-Hazards-Regression.
g: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen.
h: Hier sind klinische Wirbelkörperfrakturen eingeschlossen. Siehe hierzu Subgruppenanalyse Tabelle 32.
i: Außer Schädel- und Gesichtsfrakturen, pathologischen Frakturen und traumatischen Frakturen.
j: Aus Log-Rank-Test
k: Angabe als Relative Hazard mit 95 %-KI in Klammern.
l: p-Wert für Interaktion BMD*Behandlung p=0,01, aus Proportional-Hazards-Regression
m: Eigene Berechnung: absolute Zahlen (Anteile an randomisierter Population).
n: Ohne Schädelfrakturen
o: Alle klinischen Frakturen abzüglich Hüft-, Handgelenk- und Wirbelkörperfrakturen. Diesbezügliche Ergebnisse aus dieser Studie sind in weiteren Tabellen des vorliegenden Berichts dargestellt.
p: Diese beinhalten klinisch manifeste vertebrale und nicht vertebrale Frakturen.
q: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [108]).
r: Frakturen von: Hüfte; Bein oder Kniescheibe; Knöchel, Fuß oder Zehen; Oberarm; Handgelenk; Rippen; Sternum; Gesicht
s: Eigene Berechnung aus den Anzahlen der Ereignisse und Follow-up-Zeiten je Gruppe.
t: Eigene Berechnungen: Angabe als relatives Risiko mit 95 %-KI in Klammern.
u: Eigene Berechnung: Chi-Quadrat-Test
v: Die Lokalisation wurde nicht näher beschrieben.
w: Hüftfrakturen und nicht näher bezeichnete Frakturen anderer Lokalisationen
x: Eigene Berechnung: exakter Test nach Chan
y: Gruppe 1: 50 IU Salcatonin, Gruppe 2: 100 IU Salcatonin, Gruppe 3: 200 IU Salcatonin
z: Niedrigtraumatische Frakturen, bis auf die Beschreibung „peripher“ keine weiteren Informationen zu den Frakturtypen.
aa: Diese beinhalten alle Frakturen außer solche der Finger und Zehen.
bb: Laut Publikation wurden Stürze und / oder Frakturen, die aus Unfällen in Verbindung mit motorisierten Fahrzeugen oder Fahrrädern resultierten nicht berücksichtigt.
cc: Für die Interventionsgruppe wurden 88 Stürze und für die Kontrollgruppe 101 Stürze berichtet, p = 0,10. Die Art der Frakturen verteilte sich in der Interventionsgruppe wie folgt: Handgelenk 4, Wadenbein 1, Schlüsselbein 1. In der Kontrollgruppe wurden folgende Frakturen berichtet: Handgelenk 3, Finger 1, Wadenbein 2, Oberarm 4, Ellbogen 2, Rippe 1, Wirbelkörper 2, Becken 1 (siehe auch nachfolgende Tabellen).
dd: Eigene Berechnung: Prozentwerte.
ee: Als nicht vertebrale beschrieben ohne weitere Spezifizierung.

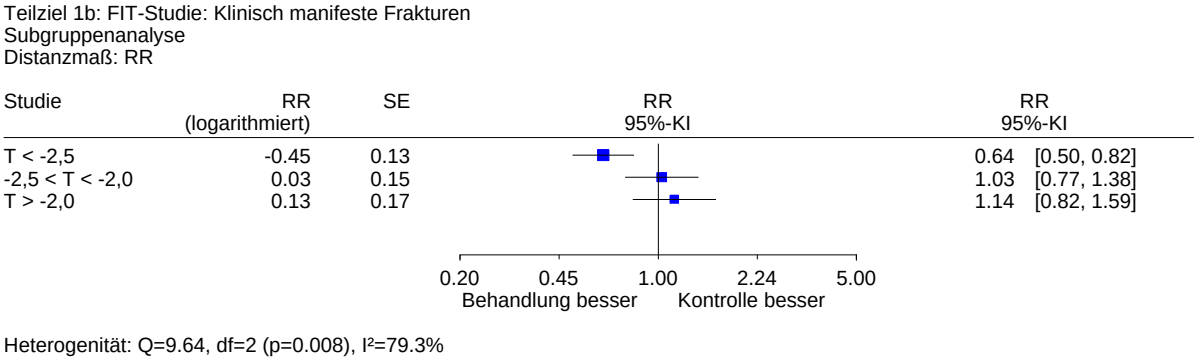


Abbildung 6: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, alle klinischen Frakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse stratifiziert nach Ausgangsknochendichte

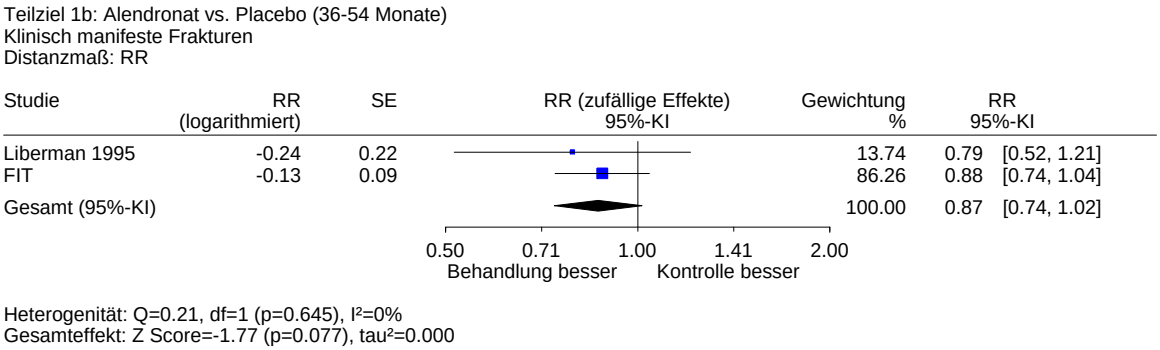


Abbildung 7: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, klinisch manifeste Frakturen (36-54 Monate)

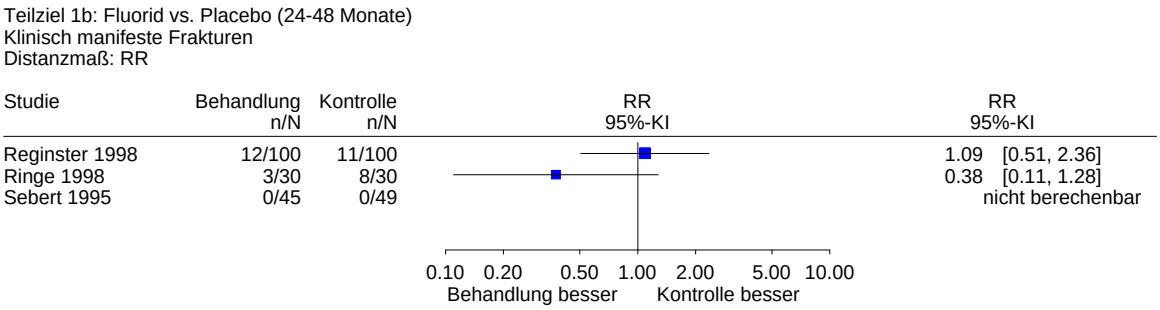


Abbildung 8: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, klinisch manifeste Frakturen (24-48 Monate) Frakturen im Bereich der Hüfte

Primäre Osteoporose

In Tabelle 30 sind die Studien dargestellt, die Ergebnisse zu Frakturen im Bereich der Hüfte (im Folgenden: Hüftfrakturen) beschrieben haben. Hierfür standen insgesamt 3 Studien für 2 Arzneimittel und für die Studie zur bewegungsbezogenen Intervention zur Verfügung: Alendronat vs. Placebo (Liberman 1995, FIT), Risedronat vs. Placebo (McClung 2001) und bewegungsbezogene Intervention vs. keine Intervention (Korpelainen 2004). In diesen Studien wurde der Befund einer erniedrigten Knochendichte jeweils über die zentrale DXA gestellt.

Alendronat vs. Placebo

Bei Liberman 1995 und FIT stammten diese Ergebnisse aus der Gesamtauswertung, die jeweils in Abschnitt 5.2.6.1 dargestellt ist. Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Anteile der Personen mit Hüftfrakturen zwischen den Behandlungsgruppen. Die quantitativen Zusammenfassungen der Ergebnisse mittels Meta-Analysen für das Distanzmaß RR (siehe Abbildung 9) wies keine statistische Signifikanz auf. Die Verwendung von Petos Odds Ratio führte zu vergleichbaren Ergebnissen.

Im Rahmen von FIT führten die Autoren eine Subgruppenanalyse durch, die vor der Entblindung geplant worden war. Die Stratifizierung erfolgte anhand des T-Scores. Ein für diesen Bericht selbst durchgeführter Interaktionstest (siehe Abbildung 10) war statistisch signifikant. Hierbei ergab sich eine Diskrepanz zwischen dem in der Studie angegebenen und dem selbst berechneten 95 %-Konfidenzintervall. Während sich in der Studie für die Subgruppe T < -2,5 statistische Signifikanz zeigte, war dies durch eigene Berechnungen nicht der Fall. Allerdings lag der Unterschied zwischen den in der Studie angegebenen Werten und den eigenen Berechnungen im Bereich von Rundungsfehlern, sodass das Ergebnis der Publikation zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

Für diesen Endpunkt liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat für postmenopausale Frauen mit einem T-Score < -2,5 (bestimmt mit zentraler DXA) vor.

Für Frauen mit einem T-Score > -2,5 liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat vor.

Risedronat vs. Placebo

In der Studie McClung 2001 waren die Anteile von Frauen mit einer Hüftfraktur nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Untersuchungsgruppen, sodass aus diesen Ergebnissen weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden kann. Boonen 2009 berichtete hierzu keine Daten.

Es liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Risedronat vor.

Bewegungsbezogene Intervention

Die Daten zu Hüftfrakturen von Korpelainen 2004 stammen aus der Gesamtauswertung in Tabelle 29. Die Frakturlokalisation wurde bei Korpelainen 2004 mit „Becken“ beschrieben. Hüftfrakturen traten insgesamt nur selten auf. Für die Anteile von Frauen mit Hüftfraktur lag kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vor.

Es liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer bewegungsbezogenen Therapie vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „Frakturen im Bereich der Hüfte“ ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen mit einem T-Score < -2,5 (gemessen mit zentraler DXA) vor. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion (siehe Abbildung 10) zwischen erniedrigter Knochendichte und Therapie: Für Frauen mit einer Osteoporose (gemäß WHO-Definition) konnte ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie abgeleitet werden, für Frauen mit einer weniger erniedrigten Knochendichte war das nicht der Fall.

Tabelle 30: Teilziel 1b: „Hüftfrakturen“

Studienname	Frakturdefinition	Erhebungszeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[a]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[b] [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
Primäre Osteoporose								
Alendronat vs. Placebo								
Liberman 1995[c]	Symptomatische Frakturen	36	**I:** 597 **K:** 397	n. g.	n. g.	**I:** 1 (0,2) **K:** 3 (0,8)	n. g. p =0,154[d]	hoch
FIT[e, f]	Arztdiagnose, Selbstberichte bestätigt durch radiologischen Befund oder andere Tests[g]	48	**I:** 2214 **K:** 2218	n. g.	n. g.	**I:** 19 (0,9) **K:** 24 (1,1)	0,79 [0,43; 1,44][h], [i] p = 0,44[h]	niedrig
			Posthoc-Subgruppenanalysen nach Ausgangsknochendichte					
			T-Score < -2,5 **I:** 819[j] **K:** 812[j]	n. g.	n. g.	**I:** 8 (1,0) **K:** 18 (2,2)	0,44 [0,18; 0,97]	
			T-Score > -2,5 **I:** 1395[k] **K:** 1406[k]	n. g.	n. g.	**I:** 11 (0,8) **K:** 6 (0,4)	1,84 [0,70; 5,36]	
Risedronat vs. Placebo								
McClung 2001	Radiologisch bestätigt	36	**I:** 1773[l] **K:** 875[l]	n. g.	n. g.	**I:** 14 (0,8)[m] **K:** 12 (1,4)[m]	0,6 [0,3;1,2][n] p = 0,14[h]	hoch
Boonen 2009	Boonen 2009 berichtete hierzu keine Daten.							
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung								
Korpelainen 2004	Frakturen[o] / sturzassoziiert[p]	30	**I:** 84 **K:** 76	**I:** 0 **K:** 1	n. g.	**I:** 0 (0) **K:** 1 (1,3)[m]	n. g. p = 0,350[d]	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Teilziel 1b: „Hüftfrakturen“ (Fortsetzung)

I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe
ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia: FIT = Fracture Intervention Trial; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Personen; n. g. = nicht genannt; p = p-Wert; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis; VzP = Verzerrungspotenzial

a: Angabe als Anzahl der Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
b: Sofern nicht anders vermerkt.
c: Nicht dargestellt: Becken-, Oberarm, Bein-, Rippen-, Knöchel-, Finger-, Schlüsselbein/Sternum-, Schulter-, Kopffrakturen.
d: Eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [108]).
e: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen.
f: Nicht extrahiert: nach Knochendichte stratifizierte Posthoc-Analysen (Hüftfrakturen, Handgelenkfrakturen).
g: Außer Schädel- und Gesichtsfrakturen, pathologischen Frakturen und traumatischen Frakturen.
h: Aus Log-Rank-Test.
i: Angabe als Relative Hazard mit 95 %-KI in Klammern.
j: Eigene Berechnung: absolute Zahlen (Anteile an randomisierter Population)
k: Eigene Berechnung: Teilbereiche T-Score -2,5 bis -2,0 und -2,0 bis -1,5.
l: Subgruppenanalyse für Frauen ohne Vorfrakturen aus Gruppe 1 (70- bis 79-Jährige, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind; für Gruppe 2 [≥ 80-Jährige] wurden nur 16 % der Frauen über die Knochendichte eingeschlossen). Die in dieser Tabelle dargestellten Daten sind gepoolt über die Dosisgruppen. Allerdings war nur von 80 % der Frauen aus Gruppe 1 der Frakturstatus bekannt.
m: Eigene Berechnung: Prozentwerte.
n: Aus Proportional-Hazards-Regression.
o: Hüftfrakturen wurden in dieser Studie unter der Lokalisation „pelvis“ erfasst.
p: In der Publikation wird beschrieben, dass Stürze und / oder Frakturen, die aus Unfällen in Verbindung mit motorisierten Fahrzeugen oder Fahrrädern resultierten nicht berücksichtigt wurden.

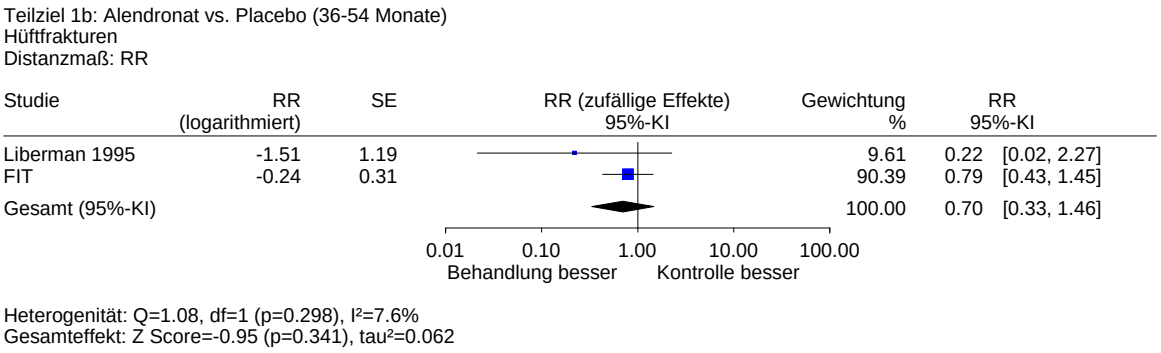
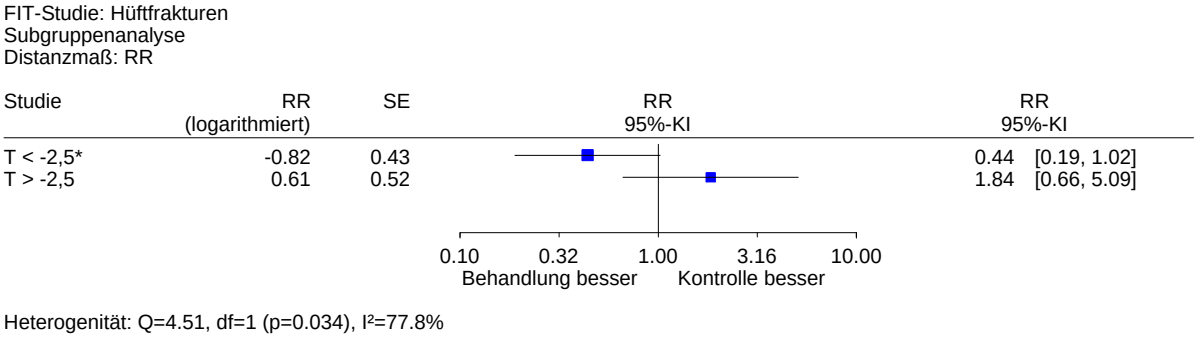


Abbildung 9: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Hüftfrakturen (36-54 Monate) (RR)



* Bemerkung: Diskrepanz zwischen dem in der Studie angegebenen und dem selbst berechneten 95 %-KI. FIT berichtete für die Subgruppe T < -2,5 statistische Signifikanz, eine eigene Berechnung ergab keine statistische Signifikanz. Dieser Unterschied lag aber im Bereich von Rundungsfehlern.

Abbildung 10: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Hüftfrakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse nach Ausgangsknochendichte

5.2.6.2 Radiusfrakturen

Primäre Osteoporose

Die Ergebnisse zum Auftreten von distalen Radiusfrakturen (im Folgenden: Handgelenkfrakturen) sind in Tabelle 31 dargestellt.

Für diesen Frakturtyp berichteten nur 2 Studien (Liberman 1995, FIT) Ergebnisse für Alendronat vs. Placebo. Für andere Wirkstoffe wurden hierzu keine Daten in den Studien berichtet. Korpelainen 2004 berichtete Daten zu diesem Frakturtyp zum Vergleich der bewegungsbezogenen Therapie mit keiner Intervention.

Alendronat vs. Placebo

In Liberman 1995 und FIT wurde der Knochendichtebefund über die zentrale DXA gestellt.

Auch diese Ergebnisse stammten jeweils aus der Gesamtauswertung, die in Abschnitt 5.2.6.1 dargestellt ist. Die Studie Liberman 1995 dokumentierte für die Alendronatgruppe einen statistisch signifikant kleineren Anteil von Frauen mit Handgelenkfrakturen als in der Placebogruppe. Allerdings wiesen die Ergebnisse für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die qualitativ bessere und größere Studie FIT bestätigt dieses Ergebnis nicht: Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt. Die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studien mittels Meta-Analyse (siehe Abbildung 11) zeigte eine hohe Heterogenität, sodass auf die Darstellung eines gepoolten Schätzers verzichtet wird. Ein Grund für die hohe Heterogenität könnten die unterschiedlichen Verzerrungspotenziale der Ergebnisse sein. Ein weiterer Grund könnte eine Wechselwirkung zwischen Therapie und Knochendichte der Population sein, da FIT im Vergleich zu Liberman 1995 auch Frauen mit nur leicht erniedrigter Knochendichte eingeschlossen hat (siehe Abbildung 12). Außerdem waren die Einschlusskriterien bezüglich des Knochendichteausgangswerts unterschiedlich. So schloss FIT auch Frauen mit einem höheren T-Score als Liberman 1995 ein. Während FIT berichtete, dass Raucherinnen an der Studie teilnahmen, fehlte eine solche Information für Liberman 1995.

Die Autoren von FIT führten nach Knochendichte stratifizierte Subgruppenanalysen durch. Die Subgruppenanalysen waren vor der Entblindung geplant worden. Der Interaktiontest (siehe Abbildung 12) zeigte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen ($p = 0,173$) bei mittelmäßiger Heterogenität. Die Punktschätzer aus der Subgruppenanalyse zeigten numerisch die gleiche Richtung wie die Ergebnisse zu allen klinisch manifesten Frakturen (siehe Abschnitt 5.2.6.1) und die zu Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 0), die Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant (Abbildung 12).

Bewegungsbezogene Intervention

Die Daten zu Handgelenkfrakturen von Korpelainen 2004 stammen aus der Gesamtauswertung in Tabelle 29. Es wurde ausschließlich die Anzahl der Frakturereignisse berichtet. Diese schienen sich numerisch in den Gruppen ähnlich zu verteilen.

Es liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer bewegungsbezogenen Therapie vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „Handgelenkfrakturen“ weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat vor. Das gilt auch für postmenopausale Frauen mit einem T-Score < -2,5.

Tabelle 31: Teilziel 1b: „Handgelenkfrakturen“

Studien-name	Fraktur-definition	Erhebungs-zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[a]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[b] [95 %-KI] p-Wert	Endpunkt-spezifisches VzP
Primäre Osteoporose								
Alendronat vs. Placebo								
Liberman 1995[c]	n. g.	36	**I:** 597 **K:** 397	n. g.	n. g.	**I:** 8 (1,3) **K:** 16 (4,0)	0,33 [0,14; 0,77][d] p = 0,007[e]	hoch
FIT[f, g]	Arztdiagnose, Selbstberichte bestätigt durch radiologischen Befund oder andere Tests[h]	48	**I:** 2214 **K:** 2218	n. g.	n. g.	**I:** 83 (3,7) **K:** 70 (3,2)	1,19 [0,87; 1,64][i, j] p = 0,28[i]	niedrig
			Post-hoc-Subgruppenanalysen nach Ausgangsknochendichte					
			T-Score < -2,5 **I:** 819[k] **K:** 812[k]	n. g.	n. g.	**I:** 34 (4,2) **K:** 38 (4,7)	0,88 [0,55; 1,40]	
			T-Score -2,0 - -2,5 **I:** 726[k] **K:** 710[k]	n. g.	n. g.	**I:** 27 (3,7) **K:** 20 (2,8)	1,33 [0,75; 2,4]	
			T-Score >-2,0 **I:** 669[k] **K:** 696[k]	n. g.	n. g.	**I:** 22 (3,3) **K:** 12 (1,7)	1,9 [1,0; 4,0]	
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung								
Korpelai-nen 2004	Frakturen / sturzassoziiert[l]	30	**I:** 84 **K:** 76	**I:** 4 **K:** 3	n. g.	**I:** n. g. **K:** n. g.	n. g.	hoch

I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe
FIT = Fracture Intervention Trial; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Personen; n. g. = nicht genannt; p = p-Wert; VzP = Verzerrungspotenzial

Tabelle 31: Teilziel 1b: „Handgelenkfrakturen“ (Fortsetzung)

a: Angabe als Anzahl der Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
b: Sofern nicht anders vermerkt.
c: Nicht dargestellt: Becken-, Oberarm, Bein-, Rippen-, Knöchel-, Finger-, Schlüsselbein- / Sternum-, Schulter-, Kopffrakturen
d: Eigene Berechnungen: Angabe als relatives Risiko und 95 %-KI in Klammern.
e: Eigene Berechnung: Chi-Quadrat-Test
f: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen.
g: Nicht extrahiert: nach Knochendichte stratifizierte Posthoc-Analysen (Hüftfrakturen, Handgelenkfrakturen).
h: Außer Schädel- und Gesichtsfrakturen, pathologischen Frakturen und traumatischen Frakturen
i: Aus Log-Rank-Test
j: Angabe als Relative Hazard mit 95 %-KI in Klammern.
k: Eigene Berechnung: absolute Zahlen (Anteile an randomisierter Population).
l: In der Publikation wird beschrieben, dass Stürze und / oder Frakturen, die aus Unfällen in Verbindung mit motorisierten Fahrzeugen oder Fahrrädern resultierten nicht berücksichtigt wurden.

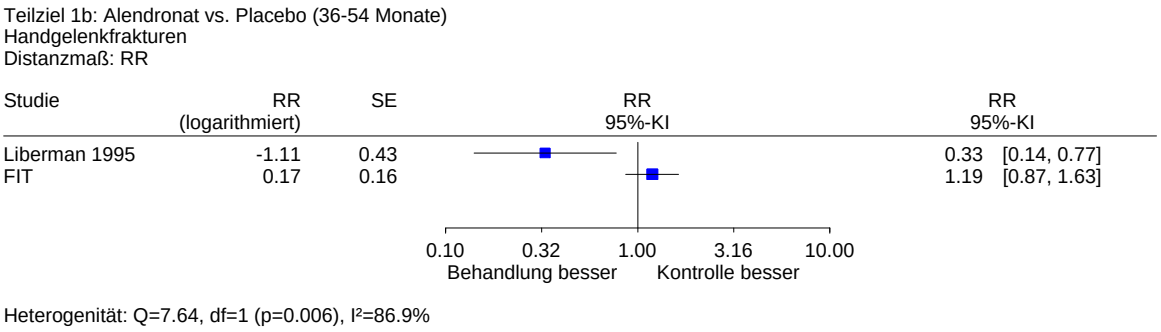


Abbildung 11: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Handgelenkfrakturen (36-54 Monate)

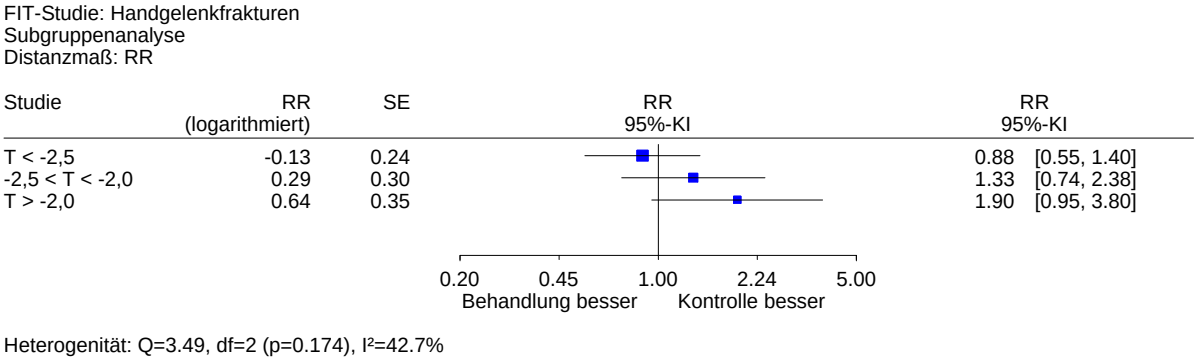


Abbildung 12: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Handgelenkfrakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse nach Ausgangsknochendichte

5.2.6.3 Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen

Primäre Osteoporose

Ergebnisse für diesen Endpunkt wurden von 3 Studien berichtet (FIT [Alendronat], MORE [Raloxifen], Korpelainen 2004 [bewegungsbezogene Intervention]). Auch hier wurde die Knochendichte jeweils mit zentraler DXA erhoben.

Alendronat vs. Placebo

Die Autoren von FIT führten hierzu eine Subgruppenanalyse stratifiziert nach Ausgangsknochendichte (T-Score -1,6 bis -2,5) durch. Die Hauptauswertung der Publikation Quandt 2005 [133] umfasst alle klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen für Frauen mit oder ohne Vorfrakturen mit Knochendichteausgangswerten im oben beschriebenen T-Score-Bereich. Eine weitere Subgruppenanalyse beschreibt das relative Risiko für Frauen ohne Vorfrakturen (gemäß Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung). Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant.

Für diesen Endpunkt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat vor.

Raloxifen vs. Placebo

MORE berichtete für Frauen mit einer Ausgangsknochendichte an Schenkelhals oder LWS von T < -2,5 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem recht starken Effekt (RR 0,21 [0,07; 0,60]): Hiernach erlitten mehr Frauen in der Placebogruppe klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen als in der Interventionsgruppe.

Im Rahmen von MORE wurden Subgruppenanalysen stratifiziert nach Ausgangsknochendichte und Messort durchgeführt, allerdings ohne Interaktionsanalyse. Für den Messort Gesamthüfte wurde eine solche Interaktionsanalyse nachträglich in eigener Berechnung durchgeführt. Es zeigte sich ein Wert p = 0,845, also keine Interaktion. Diese Auswertung kann eine Interaktion aber nicht ausschließen, da die in Tabelle 22 („Basisdaten zu Patientencharakterstika“) dargestellten mittleren Knochendichteausgangswerte an diesem Messort und die in Tabelle 32 dokumentierten Größen der nach Knochendichte stratifizierten Gruppen zeigen, dass für diesen Messort kaum Frauen eine Knochendichte von T < -2,5 aufwiesen. Zudem unterschieden sich auch die absoluten Ereignisraten in den nach Knochendichte stratifizierten Gruppen nicht. Das macht die Daten nicht interpretierbar. Für die anderen Messorte war eine nachträgliche Interaktionsanalyse aufgrund unzureichend vorliegender Daten nicht möglich, allerdings überlappen sich die 95 %-Konfidenzintervalle der Subgruppen für den Messort LWS vollständig. Deshalb ist eine getrennte Analyse der beiden Knochendichtesubgruppen nicht angezeigt.

Bewegungsbezogene Intervention

Die Daten zu klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen von Korpelainen 2004 stammen aus der Gesamtauswertung in Tabelle 29. Es wurde zwar nicht explizit beschrieben, dass diese klinisch manifest waren, jedoch wird davon ausgegangen, da nur Frakturen in die Analyse eingegangen sind, die von den Frauen berichtet wurden. Es wurde ausschließlich die Anzahl der Frakturereignisse berichtet, die insgesamt nur selten auftraten.

Es liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer bewegungsbezogenen Therapie vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend können für den Endpunkt „klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen“ folgende Aussagen abgeleitet werden: Beide Studien zeigten für diesen Frakturtyp gleichgerichtete Ergebnisse. MORE zeigte für diesen Endpunkt bei niedrigem Verzerrungspotenzial einen starken Effekt. FIT, ebenfalls mit niedrigem Verzerrungspotenzial, zeigte numerisch in dieselbe Richtung.

Für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen mit einem T-Score < -2,5 (gemessen mit zentraler DXA an LWS oder Schenkelhals) liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung zur Verhinderung von klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen vor. Dieser Hinweis beruht auf einer Studie zu Raloxifen (MORE) und Alendronat (FIT). Zu einer Interaktion zwischen Knochendichte und Therapie sind keine Aussagen möglich.

Tabelle 32: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur“

Studienname	Erhebungszeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[a]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[b] [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
Primäre Osteoporose							
Alendronat vs. Placebo							
Liberman 1995	Es wurden keine Daten für dieses Zielkriterium dokumentiert.						
FIT[c]	48	*Posthoc-Subgruppenanalyse: Frauen mit T-Score -1,6 - -2,5*					niedrig
		I: 1394[d] **K:** 1403[d]	**I:** 10[e] **K:** 22	n. g.	**I:** 6 (0,4)[f] **K:** 13 (0,9)[f]	0,46 [0,16; 1,17]	
Raloxifen vs. Placebo							
MORE[g, h, i]	36	**I:** 1572 **K:** 1620	n. g.	n. g.	**I:** 4 **K:** 20	0,21 [0,07; 0,60][j] n. g.	niedrig
	Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Ausgangsknochendichte und Messort						
	T-Score < - 2,5, Gesamthüfte						
		I: 285 **K:** 350	n. g.	n. g.	**I:** 0 (0)[k] **K:** 4 (1,1)[k]	n. g. NNT = 91	niedrig
	T-Score > -2,5, Gesamthüfte						
		I: 1287 **K:** 1270	n. g	n. g.	**I:** 4 (0,3)[k] **K:** 16 (1,3)[k]	0,25 [0,04; 0,63][l] NNT = 100	
	T-Score < - 2,5, Schenkelhals						
		N = 954[m]	n. g.	n. g.	**I:** 0 **K:** n. g.	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur“ (Fortsetzung)

Studienname	Erhebungszeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[a]	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko[b] [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)							
MORE (Fortsetzung)	*T-Score > -2,5, Schenkelhals*						
		N = 2238	n. g.	n. g.	n. g.	0,31 [0,06; 0,84][l]	
	T-Score < - 2,5, LWS						
		N = 1681	n. g.	n. g.	n. g.	0,16 [0; 0,5][l]	
	T-Score > -2,5, LWS						
		N = 1515	n. g.	n. g.	n. g.	0,16 [0; 0,87][l]	
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung							
Korpelainen 2004	30	**I:** 84 **K:** 76	**I:** 0 **K:** 2	n. g.	**I:** n. g. **K:** n. g.	n. g.	hoch

I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe
n. g. = nicht genannt; N = Anzahl Personen; KI = Konfidenzintervall; FIT = Fracture Intervention Trial; VzP = Verzerrungspotenzial

a: Angabe als Anzahl der Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.
b: Sofern nicht anders vermerkt.
c: Daten Quandt et al. 2005 entnommen (in dieser Publikation wurden die Daten zur Gruppe ohne vorbestehende vertebrale Frakturen berichtet) [133].
d: Diese Auswertung bezieht sich auf die Population mit allen klinischen Frakturen (sieheTabelle 29).
e: Rate: Frakturen auf 10000 Personenjahre unter Risiko
f: Eigene Berechnung: Prozentwerte
g: Daten Kanis et al. 2003 [146] entnommen.
h: Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen, die radiologisch bestätigt wurden.
i: Nur Frauen ohne Vorfrakturen

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Teilziel 1b: „Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur“ (Fortsetzung)

j: Eigene Berechnungen: Angabe als relatives Risiko mit 95 %-KI in Klammern.
k: Eigene Berechnung: Prozentwerte
l: Berechnet mit nicht parametrischer Bootstrap-Methode für kleine Ereignisraten, für größere Ereignisraten mit Mantel-Haenszel-Methode.
m: Interventionsgruppe und Kontrollgruppe zusammen

5.2.6.4 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen und Schmerzen

Primäre Osteoporose

Für diese beiden Endpunkte wurden kaum Daten beschrieben. Nur eine Studie (Ringe 1998 [Fluorid vs. Placebo]) berichtete Ergebnisse, die mit einem Score erhoben wurden, der Bewegungseinschränkungen und Schmerzen erfassen sollte. Aus diesem Grund wird auch auf eine tabellarische Darstellung verzichtet und die Ergebnisse werden im nachfolgenden Text beschrieben.

Zur Erhebung von Schmerzen und zur Bewegungseinschränkung setzte Ringe 1998 einen Score namens Combined Pain Mobility Score (CPMS) ein, womit diese Aspekte gemeinsam gemessen werden sollen. Dieser Score ist ein Summenscore, der sich aus einzelnen Skalen mit verschiedenen Dimensionen zusammensetzt. Für jede Dimension erfolgt die Erhebung der Schmerzintensität von 0 bis 3 (0 = keine, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer) [139,155]. Die zu erhebenden Dimensionen sind Rückenschmerzen in Ruhe, bei Bewegung und nach Belastung sowie Behinderung bei Bewegung und der Bedarf an Analgetika [156]. Zur Validierung dieses Scores konnten keine Informationen identifiziert werden.

Die mittleren Summenscores für die Gruppen waren in der Publikation ausschließlich in einer Abbildung dargestellt und konnten nur ungenau abgelesen werden. Der Ausgangswert der Interventionsgruppe lag im Mittel (SD) bei etwa 3,2 (2,1) vs. 3,4 (1,8) in der Kontrollgruppe. Im weiteren Verlauf wurden die Summenscores nach 12, 24 und 36 Monaten erhoben. Sie lagen jeweils bei ca. 1,6 (1,3) vs. 2,9 (2,0) ($p = 0,003$), 1,6 (1,2) vs. 3,1 (2,0) ($p = 0,008$) und 1,3 (1,1) vs. 3,5 (2,6) ($p < 0,001$). Insgesamt scheinen diese Werte sehr niedrig zu sein, wenn man davon ausgeht, dass maximal 12 Punkte erreicht werden können. In der Publikation fehlten Angaben zur klinischen Relevanz. Das heißt es bleibt auch unklar, welcher Gruppenunterschied patientenrelevant ist. Die Gruppenunterschiede zu allen Zeitpunkten waren statistisch signifikant, allerdings lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung hinsichtlich frakturassoziierter Funktionseinschränkungen und Schmerzen vor. Dies gilt für Männer mit beginnender idiopathischer Osteoporose (T-Score < -2,5, gemessen mit zentraler DXA).

5.2.6.5 Frakturassoziierte Mortalität

Hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

5.2.6.6 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen

Primäre Osteoporose

Nur eine Studie (ECKO: Vitamin K1 vs. Placebo) berichtete, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-36 (Short Form 36), eines validierten Instruments [126] erhoben werden sollte. Allerdings wurden keine expliziten Ergebnisse diesbezüglich publiziert. Der Publikation ist lediglich die Aussage zu entnehmen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gegeben hat. Auf welchen Zeitpunkt sich diese Aussage bezog, blieb ebenfalls unklar. Für diesen Endpunkt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Es liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Vitamin K1 vor. Dies gilt für postmenopausale Frauen mit erniedrigter Knochendichte, die per zentraler DXA identifiziert wurden.

5.2.6.7 Unerwünschte Ereignisse und Gründe für den Studienabbruch

In Tabelle 33 sind die unerwünschten Ereignisse und in Tabelle 34 die Gründe und Anzahl der Studienabbrüche dargestellt. Das unerwünschte Ereignis „Tod“ wird unter „Gründe für den Studienabbruch“ aufgeführt.

- **Unerwünschte Ereignisse**

Primäre Osteoporose

Unter Einnahme unterschiedlicher Wirkstoffe treten verschiedene Kategorien von unerwünschten Ereignissen auf. So wurde in den Publikationen zu den Studien Alendronat, Risedronat, Strontium Ranelat und Fluorid vs. Placebo eher von Beschwerden des Gastrointestinaltrakts oder des muskoskelettalen Systems berichtet. In MORE und Silverman 2008 (Raloxifen vs. Placebo) wurden hingegen vermehrt gynäkologische Beschwerden dokumentiert. Die Studie zu Kalzitonin vs. Placebo berichtete Ereignisse wie Irritationen der Nasenschleimhaut, Schwindel und Kopfschmerzen.

Daten aus 5 Studien wurden in der nachfolgenden Tabelle kursiv dargestellt (FIT, McClung 2001, TROPOS, MORE, Silverman 2008). Diese Daten beruhen auf Populationen, in denen über 20 % der Personen Vorfrakturen aufwiesen. Da unklar ist, ob die Art und die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse vom Vorfrakturstatus abhängen, werden diese Ergebnisse dennoch in die Bewertung des Schadens einbezogen, um keine wesentlichen Ereignisse zu übersehen.

Korpelainen 2004 berichtete keine unerwünschten Ereignisse und findet sich daher auch nicht in Tabelle 33.

5.2.6.7.1 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo

Alendronat vs. Placebo

Weder Liberman 1995 noch FIT beschrieb statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe für die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. Für das unerwünschte Ereignis „Bauchschmerzen“ konnten die Daten von Liberman 1995 und FIT gepoolt werden (siehe Abbildung 13).

Für Alendronat im Vergleich zu Placebo kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse abgeleitet werden.

Risedronat vs. Placebo

Für den Vergleich Risedronat vs. Placebo berichteten beide Studien bis auf gastrointestinale Beschwerden unterschiedliche unerwünschte Ereignisse (jeweils nicht statistisch signifikante Gruppenunterschiede).

McClung 2001 wertete die Daten für beide getrennt voneinander randomisierten Gruppen gemeinsam aus, sodass die Ergebnisse auf Personen mit und ohne Vorfrakturen beruhen, wobei der Anteil der Personen mit Vorfrakturen 20 % übersteigt. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede wurden nicht beschrieben. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Todesfälle, Überdosierung, Neoplasien, andere lebensbedrohliche oder dauerhaft beeinträchtigende Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder Interventionen zur Prävention von dauerhaften Folgen führten) wurden bei etwa einem Drittel sowohl der Interventions- als auch der Kontrollgruppe beobachtet. Separate quantitative Angaben erfolgten nicht.

In der Gruppe der Frauen mit Vorfrakturen lag das Einschlussalter über dem der Frauen ohne Vorfrakturen. Ob diese Frauen aufgrund ihres Alters oder möglicher anderer Komorbiditäten mehr unerwünschte Ereignisse erlitten als die jüngeren Frauen, bleibt unklar.

Hingegen wurden für die Studie Boonen 2009 für osteoporotische Männer ohne Vorfraktur separate Auswertungen für unerwünschte Ereignisse zur Verfügung gestellt. Eigene Berechnungen ergaben weder für die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse noch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Die für die häufigsten unerwünschten Ereignisse berichteten Daten zeigten lediglich einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied für Kopfschmerzen zum Nachteil von Risedronat ($p = 0,038$, eigene Berechnung). Die Selektion dieser häufigsten unerwünschten Ereignisse erfolgte nach der Vorgabe, dass wenigstens 5 % der Personen der Interventionsgruppe dieses unerwünschte Ereignis berichtet haben mussten. Der Studie wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert.

Für Risedronat im Vergleich zu Placebo kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse abgeleitet werden.

Strontium Ranelat vs. Placebo

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse der einzigen Studie für diesen Vergleich (TROPOS) beruht auf einer Population von Frauen, von denen 55 % bereits Vorfrakturen hatten. Es wurden keine Ergebnisse nur für die Frauen ohne Vorfrakturen berichtet. Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzeme traten in der Interventionsgruppe statistisch signifikant häufiger auf. Hinsichtlich der Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen, der Häufigkeit von ernsthaften unerwünschten Ereignissen und der Häufigkeit von Gastritis wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet.

Für Strontium Ranelat liegt im Vergleich zu Placebo für Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzeme ein Hinweis auf einen Schaden vor.

Fluorid vs. Placebo

Nur Ringe 1998 dokumentierte für eins der beschriebenen unerwünschten Ereignisse einen statistisch signifikanten Unterschied (Schmerzen der unteren Extremität) zwischen Fluorid und Placebo. Dieser fiel zuungunsten der Interventionsgruppe aus. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird allerdings als hoch eingestuft. Sebert 1995 berichtete hingegen, mit niedrigem Verzerrungspotenzial, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch in der quantitativen Zusammenfassung (siehe Abbildung 14) der Studien Ringe 1998 und Sebert 1995 zeigte der gepoolte Schätzer eine sehr große Varianz, die die Ableitung eines Schadens von Fluorid nicht zulässt. Reginster 1998 konnte in diese Zusammenfassung nicht aufgenommen werden, da von den Autoren ausschließlich prozentuale Anteile beschrieben worden waren, wobei die Basis unklar blieb.

Für Fluorid im Vergleich zu Placebo kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden abgeleitet werden.

Kalzitonin vs. Placebo

Für Kalzitonin wurden keine quantitativen Angaben zu unerwünschten Ereignissen berichtet – außerdem beschrieb Overgaard 1992 lediglich zusammenfassende Ergebnisse über die 3 untersuchten Dosisgruppen hinweg.

Für Kalzitonin im Vergleich zu Placebo kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse abgeleitet werden.

Raloxifen vs. Placebo

In Tabelle 33 werden die in MORE erhobenen Daten für unerwünschte Ereignisse nach 36 bzw. 40 Monaten dargestellt und für Silverman 2008 ausschließlich nach 36 Monaten.

Die Daten von MORE beruhten auf der randomisierten Population von 7705 Frauen, die dann aber in 2 Studiengruppen geteilt wurden, von denen nur eine Studiengruppe für die vorliegende Bewertung der Frakturzielgrößen herangezogen wurde (siehe Abschnitt 5.2.5.1, Raloxifen vs. Placebo). Der Anteil der Frauen mit Vorfrakturen für die unerwünschten Ereignisse lag daher bei 35 %. Ergebnisse für die Frauen ohne Vorfrakturen wurden nicht getrennt berichtet. Die Gruppenunterschiede wurden gepoolt für die zugelassene Dosis (60 mg) und die nicht zugelassene Dosis (120 mg) angegeben. Diese gepoolten Daten wurden im vorliegenden Bericht nicht dargestellt, sondern für den interessierenden Vergleich (60 mg) selbst berechnet. Auch bei Silverman 2008 wurden die p-Werte für den Gruppenunterschied nachträglich selbst berechnet.

Beide Studien berichteten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Bei MORE wurde explizit beschrieben, dass zu den als schwerwiegend bezeichneten und zum 40-Monats-Zeitpunkt dokumentierten unerwünschten Ereignissen thromboembolische Ereignisse, Brustkrebs und Endometriumkrebs gezählt wurden. Zu Brustkrebs wurden allerdings keine Daten genannt. Wie MORE berichtete auch Silverman 2008 thromboembolische Ereignisse. MORE subsumierte unter diesen Begriff sowohl tiefe Beinvenenthombosen als auch Lungenembolien und berichtete einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zum Nachteil der Behandlung mit Raloxifen. Silverman 2008 berichtete diese beiden Ereignisse getrennt voneinander, wobei nur für tiefe Beinvenenthrombosen hier ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zum Nachteil von Raloxifen dokumentiert wurde. Zur metaanalytischen Zusammenfassung des vorliegenden Berichts wurden diese beiden Ereignisse für Silverman 2008 aufsummiert und mit den Daten von MORE gepoolt. Zusammengefasst war das Ergebnis für Silverman 2008 zwar nicht mehr statistisch signifikant, aber in der Gesamtschau mit MORE wies der gepoolte Schätzer weiterhin auf eine statistische Signifikanz zum Nachteil von Raloxifen hin und lag bei einem relativen Risiko (95 %-KI) von 2,87 [1,53; 5,40] (siehe Abbildung 15). Während bei MORE hierfür ein niedriges Verzerrungspotenzial vorlag, war es bei Silverman 2008 hoch.

MORE berichtete zum 36-Monats-Zeitpunkt unerwünschte Ereignisse, die als weniger schwerwiegend beschrieben wurden. Die Autoren dokumentierten ausschließlich unerwünschte Ereignisse, für die ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorlag, und Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von mehr als 2 % auftraten. Aus diesem Grund wurde für diese unerwünschten Ereignisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Allerdings bezieht sich dieser statistisch signifikante Unterschied ebenfalls nicht auf den Vergleich 60 mg Raloxifen vs. Placebo, sondern auf die gepoolten Dosisgruppen (60 und 120 mg) vs. Placebo.

Silverman 2008 berichtete die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Abdominalschmerz, zufällige Verletzungen, Gelenkschmerz, Rückenschmerz, Grippesyndrom, Kopfschmerz, Bluthochdruck, Infektionen und Schmerzen), anders als für ausgewählte unerwünschte Ereignisse, pauschal ohne expliziten Gruppenbezug. Hierzu wurde lediglich beschrieben, dass

diese Ereignisse jeweils von mindestens 20 % der Frauen der Interventionsgruppe berichtet wurden.

Für beide Studien berichteten die Autoren, dass die Frauen der Placebogruppe statistisch signifikant seltener Beinkrämpfe sowie Hitzewallungen erlitten als die Frauen der Raloxifengruppe. Aufgrund des gleichgerichteten sowie deutlichen Effekts in beiden Fällen wurde trotz hoher Heterogenität jeweils ein gepoolter Schätzer berechnet (siehe Abbildung 16 und Abbildung 17). MORE beschrieb darüber hinaus auch für das Grippesyndrom ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Placebogruppe.

Das bei MORE unter Raloxifen gesehene statistisch signifikant seltenere Auftreten von Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie Hämaturie wurde von Silverman 2008 nicht bestätigt. Aus diesen Ergebnissen lassen sich keine weiteren Aussagen für Raloxifen ableiten.

Für Raloxifen im Vergleich zu Placebo kann für thromboembolische Ereignisse, Beinkrämpfe und Hitzewallungen ein Hinweis auf einen Schaden zum Nachteil von Raloxifen abgeleitet werden. Für andere unerwünschte Ereignisse konnte weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden abgeleitet werden.

Bazedoxifen vs. Placebo

Die Art der Berichterstattung und Definition der unerwünschten Ereignisse für diesen Vergleich von Silverman 2008 war wie diejenige für den Vergleich von Raloxifen vs. Placebo dieser Studie (siehe oben). Auch hier zeigte sich für den Oberbegriff „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Tiefe Venenthrombosen, Beinkrämpfe und Hitzewallungen traten statistisch signifikant häufiger zum Nachteil von Bazedoxifen auf.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu Raloxifen wird wegen des anzunehmenden Klasseneffektes für die Substanzgruppe der SERM trotz des hohen Verzerrungspotenzials für Bazedoxifen im Vergleich zu Placebo ein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse, Beinkrämpfe und Hitzewallungen abgeleitet.

5.2.6.7.2 Vergleich Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo

Ipriflavon vs. Placebo

Alexandersen 2001 dokumentierte keine unerwünschten Ereignisse, sondern beschrieb vorwiegend Bereiche in denen unerwünschte Ereignisse auftraten. Weitere Angaben um welche Ereignisse es sich im Einzelfall tatsächlich handelte, fehlten (vgl. Tabelle 33). Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe wurden für den Gastrointestinaltrakt, das muskuloskelettale System, das Gefäßsystem und für die Lymphozytopenie dokumentiert.

Für Ipriflavon im Vergleich zu Placebo kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse abgeleitet werden.

Vitamin K1 vs. Placebo

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse der einzigen Studie für diesen Vergleich (ECKO) ergab für das Auftreten eines oder mehrerer solcher Ereignisse der Publikation zufolge keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Quantitative Angaben je Gruppe hierzu wurden jedoch nicht in der Publikation berichtet. Auch für das selektiv berichtete und einzige explizite Ereignis „Übelkeit und Brechreiz“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Für Vitamin K1 im Vergleich zu Placebo kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse abgeleitet werden.

Sekundäre Osteoporose

5.2.6.7.3 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo

Zoledronat vs. Placebo

Mithilfe eines Symptomscores sollten unerwünschte Ereignisse der Infusion erhoben werden. Die Kategorien waren keine (0), milde (1), moderate (2) und schwere (3) unerwünschte Ereignisse. Diese wurden addiert und durch die Anzahl der Infusionen dividiert, um einen Symptomscore zu erhalten, der den mittleren Schweregrad der Symptome pro Infusion repräsentiert. Für Zolendronat lag der Mittelwert mit 0,68 im Vergleich zu Placebo (0,08) zwar statistisch signifikant höher ($p < 0,005$), allerdings lag er immer noch zwischen dem der beiden Kategorien „keine“ und „milde“ unerwünschte Ereignisse. Außerdem wurden weitere unerwünschte Ereignisse berichtet, bei denen für grippeartige Symptome ein statisisch signifikanter Gruppenunterschied zum Nachteil von Zoledronat berichtet wurde – allerdings bei hohem Verzerrungspotenzial.

Todesfälle wurden nicht berichtet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ für beide SERM (Raloxifen und Bazedoxifen) ein Hinweis auf einen Schaden vor. Unter Einnahme von Raloxifen und Bazedoxifen wurden vermehrt thromboembolische Ereignisse, Beinkrämpfe und Hitzewallungen beobachtet. Für andere Ereignisse konnte weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden abgeleitet werden.

Zum Nachteil von Strontium Ranelat wird ein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzeme abgeleitet.

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“[a, b]

Studienname	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventionsgruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppenunterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunktspezifisches VzP
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose							
Alendronat vs. Placebo							
Liberman 1995[d]	n. g.	n. g.	Gastrointestinale Beschwerden:				hoch
			Bauchschmerzen	13[e] (6,6)	19[e] (4,8)	p = 0,359[p]	
			Übelkeit	7[e] (3,6)	16[e] (4,0)	p = 0,801[p]	
			Verdauungsstörungen	7[e] (3,6)	14[e] (3,5)	p = 1[p]	
			Obstipation	6[e] (3,1)	7[e] (1,8)	p = 0,337[p]	
			Diarrhöe	6[e] (3,1)	7[e] (1,8)	p = 0,337[p]	
			Muskuloskelettales System				
			Schmerzen	8[e] (4,1)	10[e] (2,5)	p = 0,320[p]	
			Hautausschlag	-	-	-	
			Krankenhauseinweisung	-	-	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Alendronat vs. Placebo (Fortsetzung)							
FIT[f, g]	*n. g.*	*n. g.*	*Gastrointestinale Beschwerden (alle Ereignisse)*	*1052 (47,5)*	*1047 (47,2)*	*1,00 [0,92; 1,09][h]*	*niedrig*
			Bauchschmerzen	*322 (14,5)*	*325 (14,7)*	*0,99 [0,85; 1,16][h]*	
			Ösophagitis	*19 (0,9)*	*10 (0,5)*	*1,90 [0,90; 4,26][h]*	
			Ösophagusgeschwür	*4 (0,2)*	*4 (0,2)*	*1,00 [0,24; 4,23][h]*	
			andere Ösophagussymptome	*44 (2,0)*	*41 (1,8)*	*1,07 [0,70; 1,65][h]*	
			Reflux	*204 (9,2)*	*194 (8,7)*	*1,06 [0,87;1,29][h]*	
			Muskuloskelettales System	-	-	-	
			Hautausschlag	-	-	-	
			Krankenhauseinweisung	*644 (29,1)*	*596 (26,9)*	*1,09 [0,98; 1,22][h]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Risedronat vs. Placebo							
McClung 2001[i]	*Gruppe 1: 2762 (89,3)* *Gruppe 2: 2786 (89,8)*	*2805 (89,5)*	*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*[j]	*2,5 mg: 946 (30,6)* *5 mg : 943 (30,3)*	*973 (31,0)*	*p = 0,701*[k, l] *p = 0,583*[k, m]	niedrig
	p = 0,805[k, l] *p = 0,771*[k, m]		*Gastrointestinale Beschwerden*	*2,5 mg: 690 (22,3)* *5 mg: 657 (21,2)*	*684 (21,8)*	*p = 0,647*[k, l] *p = 0,538*[k, m]	
			Moderate und schwerwiegende[n] *gastrointestinale Beschwerden*	*2,5 mg: 259 (8,4)* *5 mg: 279 (9,0)*	*258 (8,3)*	*p = 0,854*[k, l] *p = 0,299*[k, m]	
			Bauchschmerzen	*2,5 mg: 255 (8,2)* *5 mg: 250 (8,1)*	*288 9,2)*	*p = 0,193*[k, l] *p = 0,114*[k, m]	
			Diahrröe	*2,5 mg: 259 (8,4)* *5 mg: 255 (8,2)*	*254 (8,1)*	*p = 0,712*[k, l] *p = 0,890*[k, m]	
			Ösophagitis	*2,5 mg: 47 (1,5)* *5 mg: 54 (1,7)*	*59 (1,9)*	*p = 0,282*[k, l] *p = 0,705*[k, m]	
			Ösophagusgeschwür	*2,5 mg: 9 (0,3)* *5 mg: 9 (0,3)*	*14 (0,4)*	*p = 0,404*[k, l] *p = 0,404*[k, m]	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studienname	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventionsgruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppenunterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunktspezifisches VzP
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Risedronat vs. Placebo (Fortsetzung)							
Boonen 2009	78 (68)	35 (67)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[o]	15 (13)	8 (15)	p = 0,758[p]	hoch
	p = 0,905[p]		Unerwünschte Ereignisse des oberen Gastrointestinaltraktes	7 (6)	8 (15)	p = 0,057[p]	
			davon mittlere bis schwere (ohne Definition)	4 (4)	3 (6)	p = 0,592[p]	
			Die häufigsten[q] unerwünschten Ereignisse, orientiert an der Interventionsgruppe:				
			Kopfschmerzen	9 (8)	0	p = 0,038[p]	
			Verstopfung	8 (7)	3 (6)	p = 0,771[p]	
			Entzündung des Nasen-Rachen-Raumes	8 (7)	3 (6)	p = 0,771[p]	
			Arthralgie	7 (6)	3 (6)	p = 0,952[p]	
			Rückenschmerzen	7 (6)	2 (4)	p = 0,592[p]	
			Influenza	6 (5)	1 (2)	p = 0,364[p]	
			Infektion des oberen Atemtrakts	6 (5)	1 (2)	p = 0,364[p]	
			Benigne Prostatahyperplasie	5 (4)	3 (6)	p = 0,758[p]	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studienname	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventionsgruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppenunterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunktspezifisches VzP
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Risedronat vs. Placebo (Fortsetzung)							
Boonen 2009 (Fortsetzung)			Bluthochdruck	4 (4)	3 (6)	p = 0,592[p]	
			Depression	2 (2)	4 (8)	p = 0,063[p]	
			Pharyngitis	2 (2)	3 (6)	p = 0,173[p]	
			Brustschmerz	1 (< 1)	3 (6)	p = 0,060[p]	
Strontium Ranelat vs. Placebo							
TROPOS[r]	*2220[e] (87,9)*	*2225[e] (88,9)*	*Ernsthafte unerwünschte Wirkungen[s]*	*624[e] (24,7)*	*611[e] (24,4)*	*p = 0,819[k]*	*niedrig*
	0,271[k]		*Gastritis[t]*	*58[e] (2,3)*	*68[e] (2,7)*	*p = 0,367[k]*	
			Übelkeit[t]	*182[e] (7,2)*	*110[e] (4,4)*	*p < 0,001[k]*	
			Durchfall[t]	*169[e] (6,7)*	*125[e] (5,0)*	*p = 0,011[k]*	
			Kopfschmerzen[t]	*86[e] (3,4)*	*60[e] (2,4)*	*p = 0,036[k]*	
			Dermatitis und Ekzem[t]	*139[e] (5,5)*	*103[e] (4,1)*	*p = 0,025[k]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studienname	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventionsgruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppenunterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunktspezifisches VzP
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Fluorid vs. Placebo							
Reginster 1998	n. g.	n. g.	Gastrointestinale Beschwerden[u]	+[v] keine quantitativen Angaben	+[v] keine quantitativen Angaben	n. g.	hoch
			Urogenitaltrakt	-	-	-	
			Muskuloskelettales System:				
			Schmerzen untere Extremität	n. g. (3)[w]	n. g. (4,7)	n. g.	
Ringe 1998	n. g.	n. g .	Gastrointestinale Beschwerden:				hoch
			Oberbauch	2 (6,7)[x, y]	7 (23,3)[x]	p = 0,083[p]	
			Diarrhö	2 (6,7)[x]	2 (6,7)[x]	p = 1[p]	
			Urogenitaltrakt:				
			Nierenkolik	1 (3,3)[x]	0	p = 0,363[p]	
			Muskoloskelettales System:				
			Schmerzen untere Extremität	7 (23,3)[x]	0	p = 0,005[p]	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Fluorid vs. Placebo *(Fortsetzung)*							
Sebert 1995	18 (40)	14 (29)	Gastrointestinale Beschwerden[u]	10 (22)	9 (18)	p > 0,05	niedrig
	p > 0,05		Urogenitaltrakt	-	-	-	
			Muskoskelettales System:				
			Schmerzen untere Extremität	5 (11)	2 (4)	p > 0,05	
			Knochenfissuren	2 (4)	0	p > 0,05	
Kalzitonin vs. Placebo							
Overgaard 1992[z]	25-33 %[aa]	23 %	Irritationen: Nasenschleimhaut	2 (n. g.)[aa]	0	n. g.	hoch
	n. g.		Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Obstipation[bb]	keine quantitativen Angaben			

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Raloxifen vs. Placebo							
MORE[cc, dd]	*n. g.*	*n. g.*	*Thromboembolische Ereignisse[ee, ff, gg]*	*25 (1,0)*	*8 (0,3)*	*p = 0,003[k]*	*niedrig*
			Brustkrebs[ee]	*n. g.*	*n. g.*	*n .g.*	
			Endometriumkrebs[ee]	*4 (0,27)*	*4 (0,26)*	*p = 1[k]*	
			Grippesyndrom[hh]	*346 (13,5)*	*293 (11,4)*	*p =0,020[k]*	*hoch*
			Hitzewallungen[hh]	*249 (9,7)*	*165 (6,4)*	*p < 0,001[k]*	
			Beinkrämpfe[hh]	*178 (7,0)*	*96 (3,7)*	*p < 0,01[k]*	
			Periphere Ödeme[hh]	*134 (5,2)*	*114 (4,4)*	*p = 0,193[k]*	
			Endometriale Flüssigkeitsansammlung[hh]	*60 (8,1)*	*43 (5,7)*	*p = 0,091[k]*	
			Hypertonie[hh]	*177 (6,9)*	*231 (9,0)*	*p = 0,007[k]*	
			Hypercholesterinämie[hh]	*55 (2,2)*	*121 (4,7)*	*p < 0,001[k]*	
			Hämaturie[hh]	*35 (1,4)*	*55 (2,1)*	*p = 0,043[k]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)							
Silverman 2008	*1775 (96,0)*	1813 (96,2)	*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[ij]*	*344 (18,6)*	*353 (18,7)*	*p = 0,933[k]*	*hoch*
	p = 0,800[k]		*Unerwünschte Ereignisse bezüglich Brust gesamt*	188 (10,2)	200 (10,6)	*p = 0,668[k]*	
			Brustkrebs	*7 (0,4)*	8 (0,4)	*p = 1[k]*	
			Brustzyste	17 (0,9)	11 (0,6)	*p = 0,259[k]*	
			Fibrozystische Mastopathie	15 (0,8)	9 (0,5)	*p = 0,224[k]*	
			Schmerzen in der Brust	55 (3,0)	46 (2,4)	*p = 0,364[k]*	
			Neubildungen der Brust[ii]	11 (0,6)	22 (1,2)	*p = 0,079[k]*	
			Auffälligkeiten der Gebärmutter-schleimhaut gesamt[kk]	n. g. (≤ 2)	n. g. (≤ 2)		
			Befund ASCUS[ll]	n. g. (≤ 1)	n. g. (≤ 1)		
			Befund LSIL[mm]	n. g. (≤ 1)	n. g. (≤ 1)		
			Befund HSIL[nn]	0 (0)	0 (0)		
			Befund Carcinoma in situ	1 (0,5)	0 (0)	*p = 0,495[k]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)							
Silverman 2008 (Fortsetzung)			*Ausgewählte unerwünschte Ereignisse[oo]*				
			Myokardinfarkt	*6 (0,3)*	*8 (0,4)*	*p = 0,790[k]*	
			Schlaganfall (total)	*15 (0,8)*	*20 (1,1)*	*p = 0,498[k]*	
			Ischämischer Infarkt	*9 (0,5)*	*11 (0,6)*	*p = 0,823[k]*	
			Hämorrhagischer Infarkt	*2 (0,1)*	*5 (0,3)*	*p = 0,453[k]*	
			Unbestimmt[pp]	*4 (0,2)*	*4 (0,2)*	*p = 1[k]*	
			Tiefe Venenthrombose	*8 (0,4)*	*1 (0,1)*	*p = 0,020[k]*	
			Lungenembolie	*4 (0,2)*	*4 (0,2)*	*p = 1[k]*	
			Netzhautvenenthrombose	*0*	*3 (0,2)*	*p = 0,250[k]*	
			Hitzewallungen	*222 (12,0)*	*118 (6,3)*	*p < 0,001[k]*	
			Beinkrämpfe	*216 (11,7)*	*155 (8,2)*	*p < 0,001[k]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Bazedoxifen vs. Placebo							
Silverman 2008	*1806 (95,8)*	*1813 (96,2)*	*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[jj]*	*382 (20,3)*	*353 (18,7)*	*p = 0,250[k]*	*hoch*
	p = 0,562[k]		*Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Brust gesamt*	171 (9,1)	200 (10,6)	*p = 0,113[k]*	
			Brustkrebs	5 (0,3)	8 (0,4)	*p = 0,423[k]*	
			Brustzyste	8 (0,4)	11 (0,6)	*p = 0,502[k]*	
			Fibrozystische Mastopathie	6 (0,3)	9 (0,5)	*p = 0,454[k]*	
			Schmerzen in der Brust	53 (2,8)	46 (2,4)	*p = 0,541[k]*	
			Neubildungen der Brust[ii]	12 (0,6)	22 (1,2)	*p = 0,088[k]*	
			Auffälligkeiten im Zusammenhang mit der Gebärmutterschleimhaut gesamt[kk]	n. g. (≤ 2)	n. g. (≤ 2)		
			Befund ASCUS[ll]	n. g. (≤ 1)	n. g. (≤ 1)		
			Befund LSIL[mm]	n. g. (≤ 1)	n. g. (≤ 1)		
			Befund HSIL[nn]	1 (0,05)	0 (0)	*p = 1,00[k]*	
			Befund Carcinoma in situ	0 (0)	0 (0)		

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Bazedoxifen vs. Placebo (Fortsetzung)							
Silverman 2008 (Fortsetzung)			*Ausgewählte unerwünschte Ereignisse[oo]*				
			Myokardinfarkt	*8 (0,4)*	*8 (0,4)*	*p = 1[k]*	
			Schlaganfall (total)	*19 (1,0)*	*20 (1,1)*	*p = 0,874[k]*	
			Ischämischer Infarkt	*11 (0,6)*	*11 (0,6)*	*p = 1[k]*	
			Hämorrhagischer Infarkt	*1 (0,1)*	*5 (0,3)*	*p = 0,125[k]*	
			Unbestimmt[pp]	*7 (0,4)*	*4 (0,2)*	*p = 0,548[k]*	
			Tiefe Venenthrombose	*8 (0,4)*	*1 (0,1)*	*p = 0,039[k]*	
			Lungenembolie	*5 (0,3)*	*4 (0,2)*	*p = 1[k]*	
			Netzhautvenenthrombose	*2 (0,1)*	*3 (0,2)*	*p = 0,687[k]*	
			Hitzewallungen	*238 (12,6)*	*118 (6,3)*	*p < 0,001[k]*	
			Beinkrämpfe	*205 (10,9)*	*155 (8,2)*	*p = 0,007[k]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studienname	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventionsgruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppenunterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunktspezifisches VzP
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe					
	Gruppenunterschied						
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo							
Alexandersen 2001[qq, rr]	219 (93,6)[ss]	227 (94,6)[ss]	Gastrointestinaltrakt[u]	200 (85,5)	152 (63,3)	p < 0,001[p]	hoch
	0,686[p]		Stoffwechsel[u]	25 (10,7)	27 (11,7)	p = 0,867[p]	
			Muskuloskelettales System[u]	153 (65,4)	193 (80,4)	p < 0,001[p]	
			Neoplasien[u]	3 (1,3)	7 (2,9)	p = 0,242[p]	
			Psychiatrisch / mental[u]	53 (22,6)	40 (16,7)	p = 0,111[p]	
			Gynäkologie[u]	9 (3,8)	3 (1,3)	p = 0,075[p]	
			Infektionen[u]	32 (13,7)	20 (8,3)	p = 0,069[p]	
			Respiration[u]	79 (33,8)	93 (38,8)	p = 0,265[p]	
			Haut[u]	35 (15,0)	36 (15,0)	p = 1[p]	
			Urogenitaltrakt[u]	38 (16,2)	40 (16,7)	p = 0,916[p]	
			Vaskulär[u]	29 (12,4)	13 (5,4)	p = 0,008[p]	
			Lymphozytopenie[u]	29 (12,4)	1 (0,4)	p < 0,001[p]	
			Andere[u]	42 (17,9)	39 (16,3)	p = 0,648[p]	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)[a, b]

Studien-name	Unerwünschte Ereignisse gesamt		Art des unerwünschten Ereignisses	Interventions-gruppe N (%)[c]	Kontrollgruppe N (%)[c]	p-Wert für Gruppen-unterschied; ggf. HR [95 %-KI]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interven-tionsgruppe	Kontroll-gruppe					
	Gruppenunterschied						
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo							
ECKO	N = 384 (87,3 %)						hoch
	n. g.	n. g.	Übelkeit und Brechreiz	11 (5,1)	10 (4,5)	p = 0,77	
	nicht signifikant						
Sekundäre Osteoporose							
Zoledronat vs. Placebo							
Chapman 2009	14[tt]	3[tt]	Grippeartige Symptome[uu]	8	1	p < 0,001[p]	hoch
			Schmerzen am Bewegungsapparat[vv]	4	2	p = 0,286[p]	
			Krankenhauseinweisung aufgrund von schweren Schmerzen und Fieber	1	0	p = 0,342[p]	
			Schwerwiegende Nebenwirkungen	1	0	p = 0,342[p]	

+ = Dieses UE ist aufgetreten, allerdings fehlten quantitative Angaben; - = Es wurde explizit berichtet, dass kein UE dieser Körperregion beschrieben wurde;
ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia ; FIT = Fracture Intervention Trial;
HR = Hazard Ratio; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; n. g. = nicht genannt; p = p-Wert; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis; VzP = Verzerrungspotenzial

a: Mortalität wird in dieser Tabelle nicht abgebildet. Dies erfolgte in der Tabelle 34 (Gründe für Studienabbrüche).
b: Es gab Studien, für die in den entsprechenden Publikationen Daten zu unerwünschten Ereignissen von Populationen berichtet wurden, die über die für die vorliegende Bewertung relevante Population hinausging. Diese Studien wurden in der Tabelle in kursiver Schrift dargestellt.

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)

c: % bezogen auf randomisierte Gruppe, sofern nicht anders vermerkt.
d: Diese Angaben beziehen sich auf die Dosisgruppe 10 mg Alendronat. Dies sind nur 32,8 % der randomisierten Patienten der Interventionsgruppe.
e: Eigene Berechnungen: absolute Zahlen
f: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen.
g: Die unerwünschten Ereignisse wurden nur für alle untersuchten Frauen zusammen berichtet. Der Anteil von Frauen ohne Vorfrakturen, die für die vorliegende Bewertung relevant sind, betrug dabei nur ca. 65 %.
h: Angabe als Hazard Ratio mit 95 %-KI in Klammern aus Log-Rank-Test.
i: In dieser Studie wurden die Angaben zu den unerwünschten Ereignissen nur für die Gesamtgruppe (sowohl 70- bis 79-Jährige als auch 80-Jährige und älter) beschrieben, obwohl für die vorliegende Bewertung nur die 70- bis 79-Jährigen relevant sind (siehe hierzu auch Tabelle 5), dies sind 58 % der Gesamtgruppe.
j: Von den Autoren der Publikation als schwerwiegend bezeichnet: Todesfälle, Überdosierung, Neoplasien, andere lebensbedrohliche oder dauerhaft beeinträchtigende Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder Interventionen zur Prävention von dauerhaften Folgen führten
k: Eigene Berechnung: exakter Fisher-Text
l: Dosisgruppe 1 vs. Kontrolle.
m: Dosisgruppe 2 vs. Kontrolle.
n: Von den Autoren der Publikation als schwerwiegend bezeichnet.
o: Hierunter fielen jede Hospitalisierung, Krebs, lebensbedrohliche Ereignisse und Tod.
p: Eigene Berechnung: unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [108])
q: Wenn mehr als 5 % der Personen dieses unerwünschte Ereignis berichteten.
r: Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Publikation auf Basis des „Safety Set“ (99 % der randomisierten Population) berichtet; Allerdings befinden sich hier > 50 % Probanden mit Vorfrakturen in beiden Behandlungsgruppen.
s: nicht näher spezifiziert
t: Nur in den ersten 3 Monaten häufiger in der Interventionsgruppe aufgetreten, danach ausgeglichen
u: Ohne nähere Angaben.
v: Laut Autoren der Publikation unterschied sich die Anzahl der berichteten Beschwerden / Gruppe nicht.
w: Absolute Zahlen konnten nicht berechnet werden, da die Basis unklar war.
x: Eigene Berechnung: Prozentangabe
y: Die Prozentwerte beziehen sich auf die ITT-Population, da je 2 Patienten / Gruppe aus der Safety-Population vermutlich nicht in den Angaben zu unerwünschten Ereignissen berücksichtigt wurden.
z: Dosisgruppe 1: 50 IU Salcatonin, Dosisgruppe 2: 100 IU Salcatonin, Dosisgruppe 3: 200 IU Salcatonin. Allerdings wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen nur für die 3 Dosisgruppen gepoolt berichtet. Eine Begründung wurde hierfür nicht gegeben.
aa: Diese Angabe wurde für alle 3 Dosisgruppen hinweg angegeben.
bb: Auf eine Darstellung getrennt nach Körperregion wurde verzichtet, da es keine quantitativen Angaben zu diesen unerwünschten Ereignissen gab.
cc: Daten Ettinger et al. 1999 [142] entnommen; Ergebnisse für beide Interventionsgruppen mit und ohne Vorfrakturen – dies waren 7705 Frauen, von denen 5064 keine Vorfrakturen zum Zeitpunkt der Randomisierung aufwiesen (65,7 %).

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Teilziel 1b: „Unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)

dd: Reihenfolge der Darstellung der unerwünschten Ereignisse in der Tabelle wurde von den Autoren der Publikation übernommen. Dort wurden zunächst die von den Autoren als schwerwiegend bezeichneten unerwünschten Ereignisse nach 40 Monaten dargestellt, danach die als weniger schwerwiegend bezeichneten nach 36 Monaten. Von den unerwünschten Ereignissen nach 36 Monaten wurden zunächst jene berichtet, die häufiger in der Raloxifengruppe, und danach jene, die häufiger in der Placebogruppe berichtet wurden. Es wurden in der Publikation nur die unerwünschten Ereignisse dargestellt, die mit einer Häufigkeit von > 2 % auftraten und bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Placebogruppen festgestellt wurde.
ee: Ergebnis zum 40-Monats-Zeitpunkt. Von den Autoren als schwerwiegend beschrieben.
ff: Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie
gg: Von den Autoren beschrieben als kausal durch Raloxifen entstanden.
hh: Ergebnisse zum 36-Monats-Zeitpunkt. Von den Autoren als weniger schwerwiegend beschrieben.
ii: Die Autoren subsumierten hierunter eine Mischung von organspezifischen Symptomen und Diagnosen („breast mass, breast lump, solid formation, lipoma, fibroadenoma, tumor, nodule, microcalcification, intracanalar papilloma, and cyst.“).
jj: Die Klassifizierung von unerwünschten Ereignissen erfolgte entsprechend dem COSTART (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) der U.S. FDA (Food and Drug Administration).
kk: In der Publikation von Archer et al. 2009 wird berichtet, dass die Datenerhebung zu diesem Endpunkt lediglich zum Start der Studie sowie 24 Monate nach Studienbeginn erfolgte, nicht jedoch nach 36 Monaten.
ll: ASCUS = atypische plattenepitheliale Zellen unbestimmter Signifikanz.
mm: LSIL = niedrig-gradige Läsionen plattenepithelialer Zellen.
nn: HSIL = hoch-gradige Läsionen plattenepithelialer Zellen.
oo: Daten für die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Abdominalschmerz, zufällige Verletzungen, Gelenkschmerz, Rückenschmerz, Grippesyndrom, Kopfschmerz, Bluthochdruck, Infektionen und Schmerzen ohne weitere Spezifizierung durch die Autoren) wurden, anders als für ausgewählte unerwünschte Ereignisse, pauschal ohne expliziten Gruppenbezug berichtet.
pp: In der Publikation wird lediglich beschrieben, dass die zur Verfügung stehenden Informationen für eine Diagnose nicht ausreichend waren.
qq: 67,5 % der Probandinnen in der Interventionsgruppe und 60,8 % der Probandinnen in der Kontrollgruppe berichten ≥ 5 unerwünschte Ereignisse.
rr: Für diese Studie wurden lediglich Bereiche genannt, in denen unerwünschten Ereignisse auftraten. Die explizite Beschreibung der unerwünschten Ereignisse fehlte allerdings.
ss: Eigene Berechnung: In der Publikation war die Anzahl der Personen ohne unerwünschtes Ereignis angegeben.
tt: Hierbei handelt es sich um die Gesamtzahl der berichteten unerwünschten Ereignisse; es liegen keine Informationen dazu vor, ob Personen mit wiederholten unerwünschten Ereignissen einfach oder mehrfach erfasst wurden.
uu: Hierunter wurden subsumiert: Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Halsschmerzen, laufende Nase, Übelkeit und Schwindel.
vv: Berücksichtigt wurden Hüfte, Schulter, Beine, Brustwand und unterer Rücken.

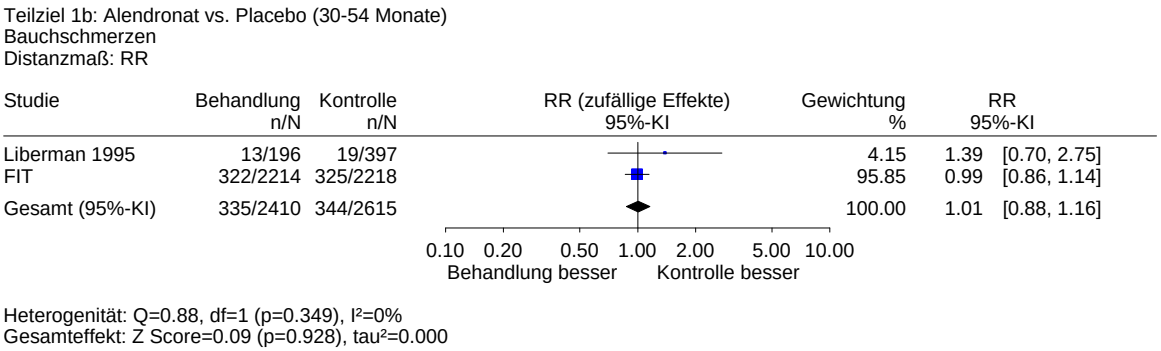


Abbildung 13: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Bauchschmerzen (30-54 Monate)

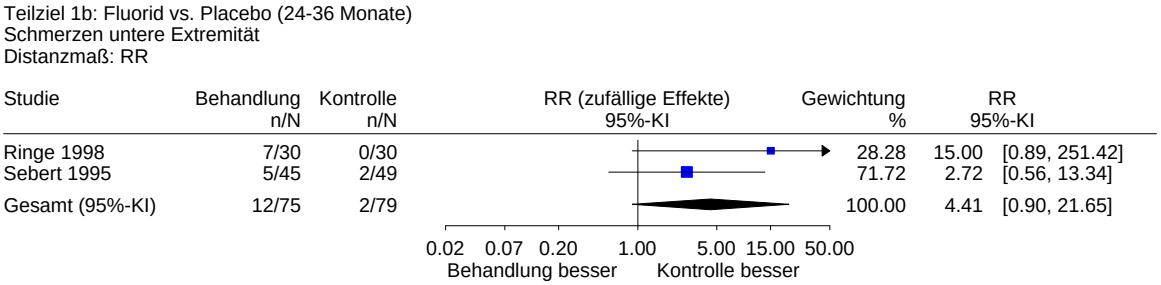


Abbildung 14: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, Schmerzen der unteren Extremität (24-36 Monate)

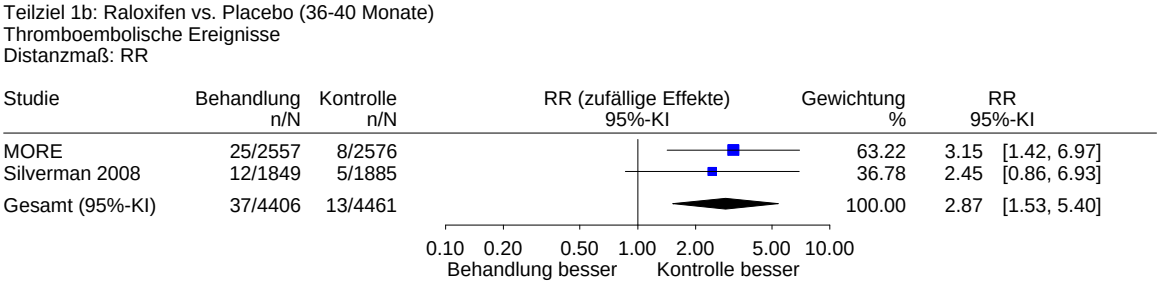


Abbildung 15: Teilziel 1b: Raloxifen vs. Placebo, thromboembolische Ereignisse Extremität (36-40 Monate)

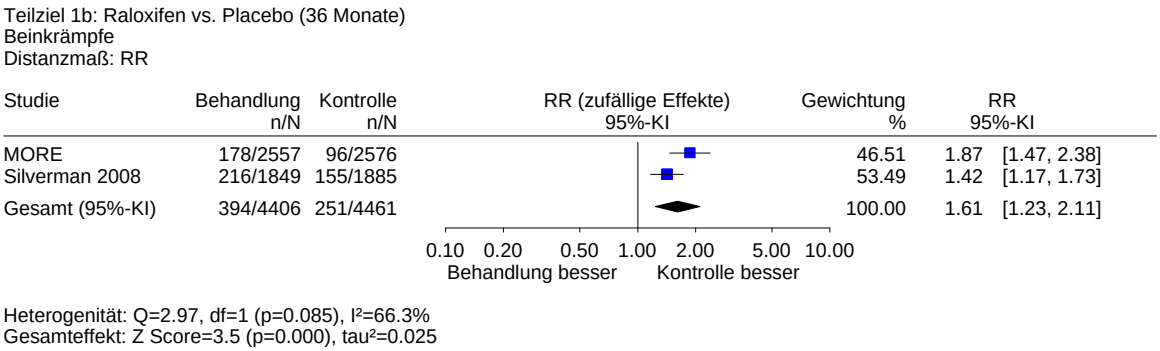


Abbildung 16: Teilziel 1b: Raloxifen vs. Placebo, Beinkrämpfe (36 Monate)

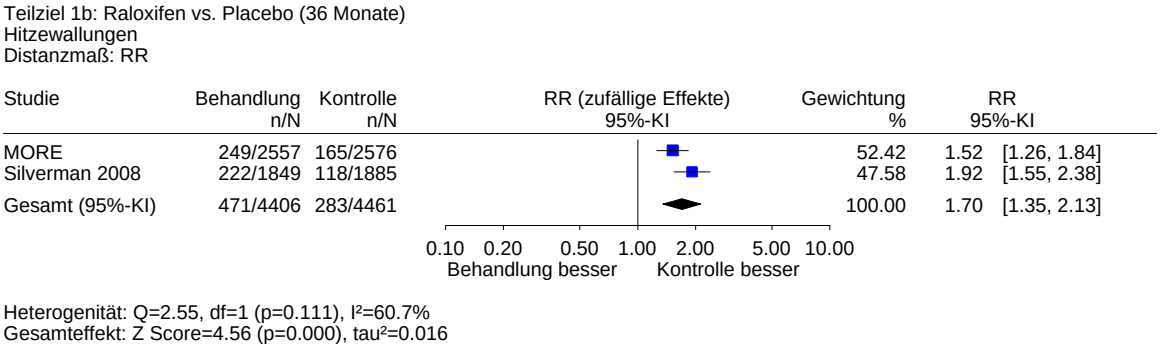


Abbildung 17: Teilziel 1b: Raloxifen vs. Placebo, Hitzewallungen (36 Monate)

- **Gründe für einen Studienabbruch**

Primäre Osteoporose

Daten von 6 Studien (FIT, McClung 2001, Boonen 2009, TROPOS, MORE, Silverman 2008) wurden in der nachfolgenden Tabelle 34 kursiv dargestellt. Diese Daten beruhen auf Populationen, in denen der Anteil der Personen mit Vorfrakturen über 20 % lag.

In fast allen Studien wurden Studienabbrecher berichtet. Als Gründe hierfür wurden unerwünschte Ereignisse, Protokollabweichungen oder persönliche Gründe genannt. Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden von den meisten Studien berichtet. Hierzu konnten ausschließlich die Daten von Liberman 1995 und FIT metaanalytisch zusammengefasst werden (siehe Abbildung 18).

FIT (Alendronat vs. Placebo), Boonen 2009 (Risedronat vs. Placebo), Silverman 2008 (Raloxifen bzw. Bazedoxifen vs. Placebo) und ECKO (Vitamin K1 vs. Placebo) berichteten Studienabbrüche durch Todesfälle jeweils ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

Insgesamt beschrieben 5 Studien (Boonen 2009, TROPOS, MORE, Silverman 2008 und ECKO) statistisch signifikante Gruppenunterschiede.

Risedronat vs. Placebo

Boonen 2009 berichtete einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied bezüglich des Abbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse zugunsten von Risedronat. Welche unerwünschten Ereignisse zum Abbruch der Studie führten, wurde nicht beschrieben.

Strontium Ranelat vs. Placebo

TROPOS berichtete ebenfalls einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied bezüglich des Abbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse, in diesem Vergleich jedoch zum Nachteil von Strontium Ranelat. Auch hier wurden die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten, nicht explizit nicht beschrieben.

Raloxifen vs. Placebo

MORE dokumentierte zwar Anteile von Personen, die aufgrund von Hitzewallungen die Studien abbrachen, ein Gruppenunterschied wurde allerdings nicht berichtet. Silverman 2008 berichtete einen nicht statistisch signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die nicht näher beschrieben wurden. Beide Studien berichteten für einen ähnlich definierten Abbruchgrund jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Raloxifen: Bei MORE wurde dieser „Erfüllen sogenannter Stoppkriterien“ genannt, die als exzessiver Knochenmasseverlust oder 2 oder mehr inzidente Wirbelkörperfrakturen definiert waren, und bei Silverman 2008 wurde der

Abbruchgrund als nicht den Erwartungen entsprechende Wirksamkeit beschrieben und war als das Auftreten einer neuen Wirbelkörperfraktur oder ein Verlust der Knochendichte von mehr als 7 % definiert. Diese Kriterien wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts als Surrogatkriterien für die Wirksamkeit betrachtet (siehe hierzu Kapitel 1 und Abschnitt 4.1.3). Aus diesem Grund und auch, weil die Definitionen zwar ähnlich, aber unterschiedlich waren, wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten verzichtet.

Bazedoxifen vs. Placebo

Hier fielen die Ergebnisse ähnlich wie für den Vergleich Raloxifen vs. Placebo dieser Studie aus. Beim Abbruch der Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse gab es keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Aufgrund der sogenannten unbefriedigenden Wirksamkeit (Kriterien wurden als Surrogatparameter betrachtet) brachen in der Placebogruppe statistisch signifikant mehr Personen die Studie ab.

Vitamin K1 vs. Placebo

ECKO berichtete einen statistisch signifkanten Gruppenunterschied hinsichtlich des Abbruchs aufgrund niedrigtraumatischer Frakturen zugunsten von Vitamin K1 (p = 0,009, eigene Berechnung) – allerdings bei hohem Verzerrungspotenzial.

Sekundäre Osteoporose

Zoledronat vs. Placebo

Es wird zwar beschrieben, dass Gründe definiert wurden, die beim Eintreten zum Withdrawal oder Studienabbruch führen konnten. Allerdings wird im Ergebnisteil nicht beschrieben, ob diese Gründe zum Tragen kamen. Als solche Gründe wurde definiert, dass wenn Studienteilnehmer / -innen während der Studie eine Lungentransplantation erhielten, abnorme Laborwerte aufwiesen, andere schwerwiegende Veränderungen auftraten, die aus Sicht der Untersucher zu einem Withdrawal führten, es der Wunsch der Studienteilnehmer / -innen war oder dass Studienteilnehmer / - innen nicht mehr in der Lage waren, an der Studie teilzunehmen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt ein Hinweis darauf vor, dass Personen, die Strontium Ranelat einnehmen, die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse häufiger abbrechen als unter Placebo.

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“[a]

Studienname	**Unerwünschte Wirkungen** **N (%)**[b]	**Protokollabweichungen**[c, d] **N (%)**[b]	**Andere Gründe**[e, d] **N (%)**[b]	**Mortalität** **N (%)**[b]
Primäre Osteoporose				
Alendronat vs. Placebo				
Liberman 1995	**Gesamt** **I**[f, g]**:** 11 (5,4) / 8 (4,1) / 16 (8,0) **K**[f]**:** 24 (6,0) p = 0,794[h, i] / p = 0,338[h, j] / p = 0,368[h, k] **Oberbauchbeschwerden** **I**[f]**:** 7 (3,5) / 2 (1,0) / 4 (2,0) **K**[f]**:** 8 (2,0) p = 0,320[h, i] / p = 0,394[h, j] / p = 1[h, k]	n. g.	n. g.	n. g.
FIT[l]	***I:*** *221 (9,9)*[m] ***K:*** *227 (10,2)* *p = 0,803*[n]	*n. g.*	*n. g.*	***I:*** *37 (1,7)*[u] ***K:*** *40 (1,8)*[u] *p = 0,818*[n]
Risedronat vs. Placebo				
McClung 2001[o, p]	***I:*** *548 (17,7) / 550 (17,7)* ***K:*** *564 (18,0)* *p = 0,791*[n, i]*/ p = 0,843*[n, j]	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“[a] (Forsetzung)

Studienname	**Unerwünschte Wirkungen N (%)**[b]	**Protokollabweichungen**[c, d] **N (%)**[b]	**Andere Gründe**[e, d] **N (%)**[b]	**Mortalität N (%)**[b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)				
Risedronat vs. Placebo (Fortsetzung)				
Boonen 2009[q]	***I:*** *7 (3,7)* ***K:*** *9 (9,7)* *p = 0,05*	***I:*** *0 (0,0)* ***K:*** *1 (1,1)* *p = 0,33*	***„Lost-to-Follow-up”*** ***I:*** *0 (0,0)* ***K:*** *1 (1,1)* *p = 0,33* ***Patientenwunsch*** ***I:*** *9 (4,7)* ***K:*** *7 (7,5)* *p = 0,41*	***I:*** *2 (1)*[r] ***K:*** *3 (3)* *p = 0,214*[s]
Strontium Ranelat vs. Placebo				
TROPOS[t]	***I:*** *618*[f] *(24,2)* ***K:*** *548*[f] *(21,6)* *p = 0,028*[n]	*25 Lost-to-Follow-up aus beiden Gruppen (0,5 %)*[u]	*Insgesamt 421 Abbrecher ohne Angabe von Gründen in beiden Gruppen (8,3 % der randomisierten Population)*[v]	*n. g.*

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“[a] (Forsetzung)

Studienname	**Unerwünschte Wirkungen N (%)**[b]	**Protokollabweichungen**[c, d] **N (%)**[b]	**Andere Gründe**[e, d] **N (%)**[b]	**Mortalität N (%)**[b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)				
Fluorid vs. Placebo				
Reginster 1998	**I:** 12 (12)[u] **K:** 15 (15)[u] p = 0,560[h]	Non-Compliance / nie mit Therapie begonnen **I:** 6 (6)[u] **K:** 1 (1)[u] p = 0,058[h]	**„Lost-to-Follow-up”** **I:** 6 (6)[u] **K:** 6 (6)[u] p = 1[h] **medizinische Gründe**[w] **I:** 6 (6)[u] **K:** 9 (9)[u] p = 0,530[h] **persönliche Gründe** **I:** 8 (8)[u] **K:** 9 (9)[u] p = 0,863[h]	n. g.
Ringe 1998	**I:** 0 **K:** 0 p = 1[h]	**I:** 5 (16)[u, x] **K:** 5 (16)[u, x] p = 1[h]	**keine Angabe** **I:** 2 (6)[u, y] **K:** 2 (6)[u, y] p = 1[h]	n. g.
Sebert 1995	n. g.	**I:** 10 (22)[z] **K:** 8 (16)[z] p = 0,531[h]	**keine Angabe** **I:** 9 (20)[u] **K:** 8 (16)[u] p = 0,718[h]	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“[a] (Forsetzung)

Studienname	**Unerwünschte Wirkungen** **N (%)**[b]	**Protokollabweichungen**[c, d] **N (%)**[b]	**Andere Gründe**[e, d] **N (%)**[b]	**Mortalität** **N (%)**[b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)				
Kalzitonin vs. Placebo				
Overgaard 1992[aa]	N = 11[bb]	n. g.	**Alle „Drop-outs“** **I:** 11 (21,2)[u] / 6 (11,5)[u] / 7 (13,5)[u] **K:** 8 (15,4)[u] p = 0,527[h] / p = 0,675[h] / p = 0,861[h] **Erkrankungen** N = 18 (n. g.)[bb] **persönliche Gründe** N = 3 (n. g.)[bb]	n. g.
Raloxifen vs. Placebo				
MORE[cc]	**Hitzewelle** ***I:*** *n. g. (0,7)*[dd] ***K:*** *n. g. (0,1)*[aa] *p = n. g.*	*n. g.*	***Stoppkriterien***[ee] ***erfüllt*** ***I:*** *34 (1,3)* ***K:*** *108 (4,2)* *p < 0,001*[n]	*n. g.*

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“[a] (Forsetzung)

Studienname	**Unerwünschte Wirkungen N (%)**[b]	**Protokollabweichungen**[c, d] **N (%)**[b]	**Andere Gründe**[e, d] **N (%)**[b]	**Mortalität N (%)**[b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)				
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)				
Silverman 2008	***I:*** *262 (14,2)* [u] ***K:*** *240 (12,7)*[u] *p = 0,212*[n]	***I:*** *51 (2,8)*[u] ***K:*** *43 (2,3)*[u] *p = 0,403* [n]	***Lost-to-Follow-up*** ***I:*** *27 (1,5)*[u] ***K:*** *26 (1,4)*[u] *p = 0,890*[n] ***Patientenwunsch*** ***I:*** *162 (8,8)*[u] ***K:*** *177 (9,4* [u] *p = 0,531*[n] ***nicht den Erwartungen entsprechende Wirksamkeit***[hh] ***I:*** *39 (2,1)*[u] ***K:*** *75 (4,0)*[u] *p = 0,001*[n] ***Andere*** ***I:*** *42 (2,3)* [u] ***K:*** *60 (3,2)* [u] *p = 0,089*[n]	***I:*** *14 (0,8)*[u, ff] ***K:*** *8 (0,4)*[u,, ff] *p = 0,205*[n]

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“[a] (Forsetzung)

Studienname	**Unerwünschte Wirkungen N (%)**[b]	**Protokollabweichungen**[c, d] **N (%)**[b]	**Andere Gründe**[e, d] **N (%)**[b]	**Mortalität N (%)**[b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)				
Bazedoxifen vs. Placebo				
Silverman 2008	***I:*** *269 (14,3)*[u] ***K:*** *240 (12,7)*[u] *p = 0,182*[n]	***I:*** *53 (2,8)*[u] ***K:*** *43 (2,3)*[u] *p = 0,352*[n]	***Lost-to-Follow-up*** ***I:*** *39 (2,1)*[u] ***K:*** *26 (1,4)*[u] *p = 0,133*[n] ***Patientenwunsch*** ***I:*** *158 (8,4)*[u] ***K:*** *177 (9,4)*[u] *p = 0,277*[n] ***nicht den Erwrartungen entsprechende Wirksamkeit***[hh] ***I:*** *52 (2,8)*[u] ***K:*** *75 (4,0)*[u] *p = 0,038*[n] ***Andere*** ***I:*** *49 (2,6)*[u] ***K:*** *60 (3,2)*[u] *p = 0,287*[n]	***I:*** *12 (0,6)*[u, gg] ***K:*** *8 (0,4)*[u, gg] *p = 0,502*[n]

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“[a] (Forsetzung)

Studienname	Unerwünschte Wirkungen N (%)[b]	Protokollabweichungen[c, d] N (%)[b]	Andere Gründe[e, d] N (%)[b]	Mortalität N (%)[b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)				
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo				
Alexandersen 2001	**I:** 49 (20,9)[u] **K:** 35 (14,6)[u] p = 0,074[h]	**I:** 9 (3,8)[u] **K:** 10 (4,2)[u] p = 0,878[h]	**Vorerkrankungen** **I:** 4 (1,7)[u] **K:** 7 (2,9)[u] p = 0,419[h] **persönliche Gründe** **I:** 40 (17,1)[u] **K:** 28 (11,7)[u] p = 0,097[h]	n. g.
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo				
ECKO	n. g.	**I:** 13 (6,0)[ii] **K:** 7 (3,1)[ii] p = 0,158[jj]	**„Lost-to-Follow-up“** **I:** 3 (1,4)[ii] **K:** 2 (0,9)[ii] p = 0,694[jj] **niedrigtraumatische Frakturen** **I:** 0 (0) **K:** 7 (3,1)[ii] p = 0,009[jj] **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** **I:** 2 (0,9)[ii, kk] **K:** 4 (1,8)[ii] p = 0,487[jj]	**I:** 1 (0,5)[ii] **K:** 1 (0,4)[ii] p = 1,00[jj]

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“[a] (Forsetzung)

Studienname	**Unerwünschte Wirkungen N (%)**[b]	**Protokollabweichungen**[c, d] **N (%)**[b]	**Andere Gründe**[e, d] **N (%)**[b]	**Mortalität N (%)**[b]
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)				
Bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung				
Korpelainen 2004	n. g.	n. g.	**medizinische Gründe**[ll] **I:** 6 (7,1)[u] **K:** 6 (7,9)[u] p = 0,889[h] **Patientenwunsch** **I:** 9 (10,7)[u] **K:** 3 (3,9)[u] p = 0,110[h]	n. g.

I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe
ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia; FIT = Fracture Intervention Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; p = p-Wert; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis

a: Es gab Studien, für die in den entsprechenden Publikationen Daten zu unerwünschten Ereignissen von Populationen berichtet wurden, die über die für die vorliegende Bewertung relevante Population hinausgingen. Diese Studien wurden in der Tabelle in kursiver Schrift dargestellt.
b: % bezogen auf randomisierte Gruppe, falls nicht anders vermerkt. Angabe eines selbstberechneten p-Wertes, sofern möglich.
c: Auch Non-Compliance
d: Angabe als N (%) Patienten, sofern nicht anders vermerkt.
e: Gründe wie Lost-to-Follow-up, persönliche Gründe, Krankheiten
f: Dosisgruppe 1: 5 mg/Tag (36 Monate), Dosisgruppe 2: 10 mg/Tag (36 Monate), Dosisgruppe: 20 mg/Tag (24 Monate) und 5 mg/Tag (weitere 12 Monate). Dosisgruppen 1-3 getrennt dargestellt durch „/“
g: Eigene Berechnung: absolute Zahlen
h: Eigene Berechnung: unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [108].
i: Dosisgruppe 1 vs. Kontrolle.

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“ (Fortsetzung)

j: Dosisgruppe 2 vs. Kontrolle.
k: Dosisgruppe 3 vs. Kontrolle.
l: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen. Die unerwünschten Ereignisse wurden für FIT nicht getrennt für die Frauen ohne Vorfrakturen berichtet, sondern für alle Frauen zusammen. Hiervon sind nur ca. 65 % relevant für die vorliegende Bewertung.
m: Eine eigene Berechnung ergab 10,0 %.
n: Eigene Berechnung: exakter Fisher-Test.
o: Die Angaben für die Abbruchgründe wurden nur für die Gesamtgruppe (Gruppe 1: 70- bis 79-Jährige, Gruppe 2: 80-Jährige) beschrieben, obwohl für die vorliegende Bewertung nur Gruppe 1 relevant ist (siehe hierzu auch Tabelle 5), dies sind 58 % der Gesamtgruppe.
p: Dosisgruppe 1: 2,5 mg und Tag, Dosisgruppe 2: 5 mg/Tag. Dosisgruppen 1 und 2 getrennt dargestellt durch „/“
q: Abbruchgründe beziehen sich auf die Gesamtpopulation mit und ohne Vorfrakturen.
r: Aus den von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Informationen geht hervor, dass 1 Mann ohne Vorfraktur in der Kontrollgruppe im Studienverlauf verstorben ist und keiner in der Interventionsgruppe.
s: Eigene Berechnung: unbedingter exakter Test.
t: Die Angaben der Abbruchgründe beruhen auf den randomisierten Personen. Allerdings befinden sich hier > 50 % Probanden mit Vorfrakturen in beiden Behandlungsgruppen.
u: Eigene Berechnung: Prozentwerte.
v: Eigene Berechnung: aus Differenz von insgesamt angegebener Zahl der Studienabbrecher und Zahl der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse
w: Von den Autoren der Publikation als „ohne Studienbezug“ beschrieben.
x: Dropouts nach der 1. Kontrollvisite. Diese beinhalteten schlechte Compliance, Veränderungen in der Therapie nach ärztlicher Entscheidung oder Überlegungen des Patienten.
y: Dropouts vor der 1. Kontrollvisite.
z: Ohne Post-Baseline-Messung.
aa: Dosisgruppe 1: 50 IU/Tag, Dosisgruppe 2: 100 IU/Tag, Dosisgruppe 3: 200 IU/Tag. Dosisgruppen 1-3 getrennt dargestellt durch „/“
bb: Eine Gruppenzuordnung fehlte.
cc: Gepoolte Analyse: Studienpopulationen mit und ohne Vorfrakturen (gesamt ca. 37% Vorfrakturen [eigene Berechnungen]), Dosisgruppen 60 und 120 mg Raloxifen. Daten aus Ettinger et al. 1999 (unerwünschte Wirkungen) und Delmas et al. 2002 (Stoppkriterien) [143]. Erhebungszeitraum 36 Monate
dd: Berechnung der absoluten Zahlen nicht möglich, da die Basis unklar blieb.
ee: Stoppkriterien definiert als: massiver Knochenmasseverlust zum 12-Monats- bzw. 24-Monats-Messzeitpunkt oder exzessiver Knochenmasseverlust oder ≥ 2 inzidente Wirbelkörperfrakturen (Röntgenaufnahme nach 24 und 36 Monaten).
ff: Es liegen diskrepante Angaben hinsichtlich der Anzahl kommunizierter Todesfälle je Untersuchungsgruppe innerhalb der Publikation vor: I: 19 und K: 11, p = 0,145.
gg: Es liegen diskrepante Angaben hinsichtlich der Anzahl kommunizierter Todesfälle je Untersuchungsgruppe innerhalb der Publikation vor: I: 17 und K: 11, p = 0,343.
hh: Definiert als Auftreten einer neuen Wirbelkörperfraktur oder eines Knochenmineraldichte-Verlustes ≥ 7 %.
ii: Eigene Berechnung: Prozentwert.

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 1b: „Gründe für Studienabbruch“ (Fortsetzung)

jj: Eigene Berechnung: unbedingter exakter Test.
kk: In der Interventionsgruppe handelte es sich hierbei jeweils um 1 Fall von Brustkrebs bzw. Schilddrüsenkrebs. In der Kontrollgruppe handelte es sich hierbei jeweils um 1 Fall von endometrialem bzw. vaginalem Krebs oder Ösophagus- bzw. Brustkrebs.
ll: In der Publikation wird ohne weitere Spezifizierung berichtet, dass in 7 Fällen neue oder sich verschlechternde gesundheitliche Probleme aufgetreten sind und in 5 Fällen die Knochendichte beeinflussende Medikamente eingenommen wurden.

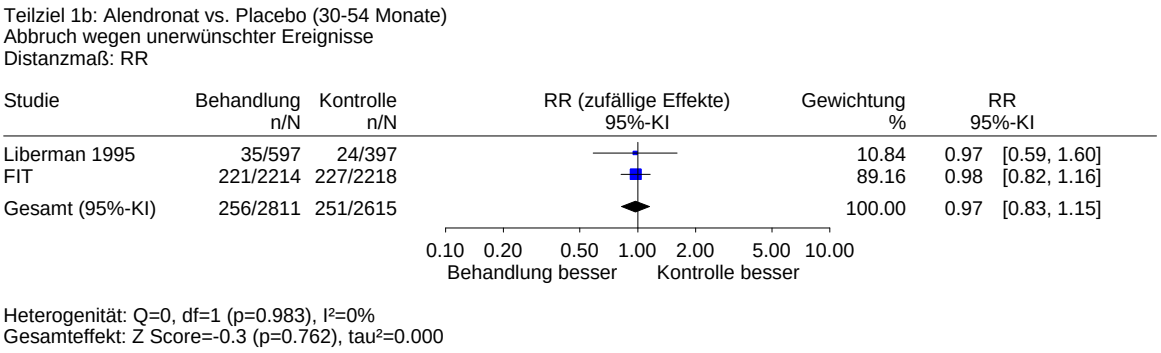


Abbildung 18: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (30-54 Monate)

5.2.6.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Teilziel 1b

Da für Teilziel 1a keine ergebnissicheren Studien identifiziert werden konnten, wurde Teilziel 1b bearbeitet. Hierfür konnten 15 Studien identifiziert werden, die den Nutzen eines an eine niedrige Knochendichte geknüpften therapeutischen Ansatzes zur Reduktion des Frakturrisikos untersuchten (Teilziel 1b). Von den 14 identifizierten Studien zur Untersuchung der primären Osteoporose untersuchten 11 ein Arzneimittel vs. Placebo, 2 Studien ein Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo und eine Studie eine bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung. Eine weitere Studie untersuchte Mukoviszidosepatientinnen und -patienten mit sekundärer Osteoporose.

Generell gilt für alle Endpunkte, dass sich aus dem Fehlen eines Hinweises oder Belegs für einen Effekt keine Gleichwertigkeit hinsichtlich der Verhinderung von Frakturen oder des Auftretens von unerwünschten Ereignissen ableiten lässt.

5.2.6.8.1 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo bei primärer Osteoporose

Insgesamt wurden 25 636 (Median: 994) Patientinnen und Patienten randomisiert bzw. in die vorliegende Bewertung eingeschlossen. Das mittlere Alter lag zwischen 52 und fast 77 Jahren. Nur in 3 der Studien wurden Männer untersucht. Die untersuchten Wirkstoffe waren Alendronat, Risedronat, Strontium Ranelat, Fluorid, Kalzitonin, Raloxifen und Bazedoxifen.

In 9 der 11 Studien wurde zur Diagnosestellung die DXA eingesetzt, in jeweils einer Studie die DPA bzw. SPA. Acht der Studien verwendeten als Einschlusskriterium für die Knochendichte einen T-Wert von ≤ -2,5 und 3 Studien einen T-Wert von ≤ -2 (davon lag dieser in einer Studie nach Aktualisierung der Referenzdatenbank allerdings bei -1,6, was von den Autoren in der Ergebnisauswertung berücksichtig wurde).

In 5 Studien war der Anteil der Personen mit Vorfrakturen ≤ 20 % – in 2 Studien handelte es sich ausschließlich um Personen ohne Vorfrakturen bzw. wurde eine Subgruppe der Studie herangezogen mit Personen ohne Vorfrakturen. Die übrigen Studien publizierten die Ergebnisse für Personen mit und ohne Vorfrakturen getrennt voneinander bzw. stellten diese auf Anfrage zur Verfügung. Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen beruhten allerdings nicht für alle Studien auf den Personen ohne Vorfrakturen, da diese oftmals nicht getrennt voneinander berichtet wurden.

Neun der 11 Studien konnte ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene attestiert werden. Ein unklares Concealment mit fehlender Verblindung kam nur in einer Studie vor. Je nach Zielkriterium waren es maximal 5 Studien, die ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufwiesen. Die Ableitung eines hohen Verzerrungspotenzials lag für den Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ zumeist an einem auf Studienebene bereits als hoch eingeschätzten Verzerrungspotenzial. Fünf Studien berichteten unerwünschte Ergeignisse für eine Population, die über die für die vorliegende Fragestellung hinausging. Die Übertragbarkeit der Daten kann dann unklar sein, wenn die Personen mit Vorfrakturen z. B. aufgrund eines höheren Alters und dessen Folgen mehr unerwünschte Ereignisse erleiden als jene Population ohne Vorfrakturen, die für die übrigen Zielgrößen für die Bewertung des Nutzens im vorliegenden Bericht herangezogen wurde.

Ergebnissichere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach osteoporosetypischen Frakturen konnten diesen Studien nicht entnommen werden.

Insgesamt lagen für den Wirkstoff Alendronat die meisten aussagekräftigen Daten vor. Hinweise auf einen Nutzen zur Verhinderung von klinisch manifesten Frakturen beruhen häufig auf Subgruppenanalysen von FIT. Diese Subgruppenanalysen wurden nach Knochendichteausgangswert (T-Scores) stratifiziert. Interaktionstests zeigten statistische Signifikanz, sodass auf eine Interaktion zwischen niedriger Knochendichte und Frakturen geschlossen werden kann (siehe hierzu unten). Alle eingeschlossenen Studien dokumentierten zwar Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, allerdings in sehr unterschiedlicher Detailtiefe. Darüber hinaus unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse abhängig vom Wirkstoff aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen der Wirkstoffe (siehe hierzu auch Kapitel 1). Aus Studien, in denen die Knochendichte mit einem anderen Verfahren als der zentralen DXA erhoben wurde, ließen sich weder Hinweise auf noch Belege für einen Nutzen oder Schaden ableiten.

5.2.6.8.2 Vergleich Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo bzw. bewegungsbezogene Intervention vs. Nichtbehandlung bei primärer Osteoporose

Es wurden 2 Studien identifiziert, in der die Indikation für ein Nahrungsrgänzungsmittel anhand einer niedrigen Knochendichte gestellt wurde und eine Studie, in der eine bewegungsbezogene Intervention eingesetzt wurde. Für den Vergleich der Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo wurden 914 postmenopausale Frauen randomisiert, deren

mittleres Alter bei 59 und 63 Jahren lag. Für den Vergleich der bewegungsbezogenen Intervention waren es 160 Frauen, deren mittleres Alter bei fast 73 Jahren lag.

Zur Indikationsstellung wurde jeweils die zentrale DXA-Messung eingesetzt. Für Ipriflavon bzw. die bewegungsbezogene Intervention wurden Frauen mit einem T-Score < -2,0 eingeschlossen, hingegen waren es bei ECKO solche mit einem T-Score < -1,0, aber > -2,0.

Die Studie zu Ipriflavon vs. Placebo wies aufgrund eines Anhaltspunktes für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Auf Endpunktebene musste allen 3 Studien ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden: ECKO (Vitamin K1) aufgrund nicht auszuschließender ergebnisgesteuerter Berichterstattung bzw. inadäquater ITT-Umestzung bei der Studie zur bewegungsbezogenen Intervention und Alexandersen 2001 (Ipriflavon) aufgrund des hohenVerzerrungspotenzials auf Studienebene.

Frauen mit Vorfrakturen wurden aus der Studie zu Ipriflavon ausgeschlossen. Bei der Studie zu Vitamin K1 wurde aufgrund der Ein- bzw. Ausschlusskriterien davon ausgegangen, dass der Anteil von Frauen mit Vorfrakturen < 20 % war. Die Studie zur bewegungsbezogenen Intervention wurde unter der Annahme eingeschlossen, dass die dokumentierten Frakturen, die bereits in der Vergangenheit aufgetreten waren, zum größten Teil nicht osteoporosetypisch waren.

5.2.6.8.3 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo bei sekundärer Osteoporose

Eine Therapiestudie entsprach den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, die Personen mit einer sekundären Osteoporoseform einschloss. Es wurden 22 Frauen und Männer mit Mukoviszidose entweder zu Zolendronat oder Placebo randomisiert, deren mittleres Alter bei knapp 30 Jahren lag. Aufgrund von Unklarheiten bei der Einhaltung des ITT-Prinzips und ergebnisabhängiger Berichterstattung liegt auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Zusammenfassende Aussagen für Teilziel 1b (alle Interventionen)

In Tabelle 35 sind die zusammenfassenden Aussagen für alle Endpunkte und Interventionen dargestellt, für die Daten in den Studien berichtet wurden:

Frakturen:

- *klinisch manifeste Frakturen (außer Schädel- und Gesichtsfrakturen sowie Wirbelkörperfrakturen):* Es liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen mit einem T-Score < -2,5 (gemessen mit zentraler DXA) vor. Es zeigte sich zudem eine Interaktion zwischen Knochendichte und Therapieeffekt: Für Frauen mit einer weniger erniedrigten Knochendichte gibt es keinen Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung. Diese Aussagen beruhen auf einer Studie zu Alendronat (FIT).

- *Hüftfrakturen:* Es liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen mit einem T-Score < -2,5 (gemessen mit zentraler DXA) vor. Es zeigte sich zudem eine Interaktion zwischen erniedrigter Knochendichte und Therapie: Für Frauen mit einer weniger erniedrigten Knochendichte gibt es keinen Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung. Diese Aussagen beruhen ebenfalls auf einer Studie für Alendronat (FIT).

- *Handgelenkfrakturen:* Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung für Frauen ohne Vorfrakturen vor. Das gilt auch für postmenopausale Frauen mit einem T-Score < -2,5.

- *Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen:* Es liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen mit einem T-Score < -2,5 (gemessen mit zentraler DXA) vor. Aussagen zu einer Interaktion zwischen Knochendichte und Therapie sind nicht möglich. Dieser Hinweis beruht auf einer Studie zu Raloxifen (MORE) und Alendronat (FIT).

Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen und Schmerzen: Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung für Männer mit Osteoporose (T-Score < -2,5, gemessen mit zentraler DXA) vor.

Frakturassoziierte Mortalität: Hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv berichtet.

Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen: Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung für postmenopausale Frauen mit erniedrigter Knochendichte vor, die per zentraler DXA identifiziert wurden

Unerwünschte Ereignisse und Gründe für Studienabbruch:

Zum Nachteil von beiden SERMs (Raloxifen und Bazedoxifen) liegt ein Hinweis darauf vor, dass thromboembolische Ereignisse, Beinkrämpfe und Hitzewallungen häufiger auftreten.

Es liegt ein Hinweis darauf vor, dass die Einnahme von Strontium Ranelat häufiger zu Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzemen als Placebo führt. Es liegt auch ein Hinweis darauf vor, dass Frauen unter Strontium Ranelat häufiger die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen als unter Placebo.

Tabelle 35: Teilziel 1b: Zusammenfassung: Therapieeffekte mit endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial und Beleglage (Diagnosesicherung mit zentraler DXA)

Studiename	Frakturtypen				Funktionseinschränkungen, Schmerzen[a] Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UE / Studienabbruch	VzP Endpunkt
	Klinisch manifest	Hüfte	Handgelenk	Klinisch manifest: WK			
Primäre Osteoporose							
Alendronat							
Liberman 1995	↔	↔	↑	-	-	-	↔ / ↔	Hoch
FIT	↑[b]	↔	↔	-	-	-	(↔ / ↔)	Niedrig
Subgruppenanalysen nach Ausgangsknochendichte (als T-Score)[c]							
< -2,5	↑[d]	↑	↔	-	-	-	-	
-2,0 - -2,5	↔	-	↔	-	-	-	-	
-1,6 - -2,5	-	-	-	↔	-	-	-	
-1,5 - -2,0	↔	-	-	-	-	-	-	
> -2,0	-	-	↔	-	-	-	-	
> -2,5	-	↔	-	-	-	-	-	
Risedronat							
McClung 2001	-	↔	-	-	-	-	(↔ / ↔)	Hoch[e] / Niedrig[f]
Boonen 2009	↔	-	-	-	-	-	↔ / ↔	Hoch
Strontium Ranelat							
TROPOS	-	-	-	-	-	-	↓[g] / (↑)[h]	Niedrig
Fluorid							
Reginster 1998	↔	-	-	-	-	-	n. g. / ↔	Niedrig[e] / Hoch[f]
Ringe 1998	↔	-	-	-	↑	-	↓[i] / ↔	Hoch
Sebert 1995	↔	-	-	-	-	-	↔ / ↔	Niedrig
Kalzitonin							
Overgaard 1992	↔	-	-	-	-	-	n. g. / ↔	Hoch
Raloxifen							
MORE	-	-	-	↑[j, k]	-	-	(↓[l], ↑[m] / ↑[n])	Niedrig[e] / Hoch[f]
Silverman 2008	-	-	-	-	-	-	(↓[o] / ↑[p])	Hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Teilziel 1b: Zusammenfassung: Therapieeffekte mit endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial und Beleglage (Diagnosesicherung mit zentraler DXA) (Fortsetzung)

Studiename	Frakturtypen				Funktionseinschränkungen, Schmerzen[a] Gesundheitsbezogene Lebensqualität		UE / Studienabbruch	VzP Endpunkt
	Klinisch manifest	Hüfte	Handgelenk	Klinisch manifest: WK				
Bazedoxifen								
Silverman 2008	-	-	-	-	-	-	(↓[o] / ↑[p])	Hoch
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon								
Alexandersen 2001	-	-	-	-	-	-	↑[q] / ↔	Hoch
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K								
ECKO	↔	-	-	-	-	↔	↔ / ↔	Hoch
Bewegungsbezogene Intervention								
Korpelainen 2004	↑[r]	[-]	[-]	[-]	[-]	-	(- / ↔)	Hoch
Sekundäre Osteoporose								
Zolendronat								
Chapman 2009	↔	-	-	-	-	-	(↓[s]/ -)	Hoch
Beleglage								
Postmenopausale Frauen: primäre Osteoporose								
	T < -2,5: ⬆	T < -2,5: ⬆	⇔	T < -2,5: ⬆[t]	⇔	⇔	⇔[u] / ⇔[v]	
Ältere Männer: primäre Osteoporose								
	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	
Sekundäre Osteoporose								
	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	

H = Hoch; N = Niedrig; VzP = Verzerrungspotenzial; UE = unerwünschte Ereignisse; WK = Wirbelkörperfraktur; T = T-Score

↔ = keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle

↑ / ↓ = statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Intervention / zugunsten Kontrolle

⬆ / ⬇ = Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Intervention / bezüglich der Kontrolle

⇔ = Weder Beleg für noch Hinweis auf einen Gruppenunterschied

- = Dieses Zielkriterium wurde nicht untersucht bzw. es lagen in der Publikation keine Daten vor

() = Ergebnis beruht auf Population mit und ohne Vorfraktur, wobei der Anteil der Personen mit Vorfrakturen die für den vorliegenden Bericht definierte Grenze von 20 % übersteigt. Das Ergebnis wird daher nicht zur Nutzenaussage herangezogen.

[-] = Es liegen unzureichende Daten vor.

Tabelle 35: Teilziel 1b: Zusammenfassung: Therapieeffekte mit endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial und Beleglage (Diagnosesicherung mit zentraler DXA) (Fortsetzung)

a: Frakturassoziiert.
b: Diese statistische Signifikanz gilt allerdings nur für eine Teilauswertung hinsichtlich klinisch manifester Frakturen ohne die Prädilektionsstellen (Hüft-, Handgelenk- und Wirbelkörperfrakturen); aus diesen Gründen schien dieses Ergebnis nicht ausreichend relevant.
c: Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionstest
d: Gilt für alle klinisch manifesten Frakturen (außer Schädel- und Gesichtsfrakturen).
e: Gilt für klinisch manifeste (periphere) Frakturen.
f: Gilt für unerwünschte Ereignisse.
g: Gilt für Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen und Dermatitis bzw. Ekzem. Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für: Gastritis, ernsthafte unerwünschte Wirkungen (nicht näher spezifiziert).
h: Gilt für unerwünschte Ereignisse. Außerdem brachen weitere Personen die Studie ab (Protokollabweichungen und sonstige Gründe [ohne nähere Beschreibung]), allerdings wurde hier keine Verteilung auf die Gruppen beschrieben.
i: Gilt für Schmerzen der unteren Extremität. Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für: gastrointestinale Beschwerden sowie Nierenkoliken.
j: Ergebnis mit einem statistisch signifikanten und recht starken Effekt.
k: Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen (stratifiziert nach Messort und Knochendichteausgangswert) konnten nicht verwertet werden, da keine Informationen zu einem Interaktionstest vorlagen. Für einen Messort (Gesamthüfte) konnte dieser nachträglich berechnet werden, zeigt aber eine fehlende Interaktion. Für die Messorte Schenkelhals und Lendenwirbelsäule fehlten die dazu nötigen Daten.
l: Gilt für Grippesyndrom, Beinkrämpfe, Hitzewallungen und thromboembolische Ereignisse.
m: Gilt für Hypertonie, Hypercholesterinämie und Hämaturie. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben sich für periphere Ödeme und endometriale Flüssigkeitsansammlungen.
n: Gilt für Abbruch, da vordefinierte Stoppkriterien erfüllt waren.
o: Gilt für tiefe Beinvenenthrombosen, Hitzewallungen, Beinkrämpfe. Nicht statistisch signifikant für Myokardinfarkt, hämorrhagischer Infarkt, Schlaganfall, ischämischer Infarkt, Lungenembolie, Netzhautvenenthrombose, Brustkrebs, fibrozystische Mastopathie, endometriales Karzinom, endometriale Hyperplasie und von den Autoren als „unbestimmt“ zusammengefasste unerwünschte Ereignisse.
p: Gilt für den Abbruch, da nicht die den Erwartungen entsprechende Wirksamkeit erreicht wurde. Nicht statistisch signfikant für Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Protokollabweichungen, Lost-to-Follow-up, Patientenwunsch, Mortalität.
q: Gilt für folgende beschriebene Bereiche in der Publikation: Gastrointestinaltrakt, muskuloskelettales System, Gefäßsystem und Lymphozytopenie. Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für die folgenden beschriebenen Bereiche: Stoffwechsel, Neoplasien, psychiatrisch/mental, Gynäkologie, Infektionen, Respiration, Haut, Urogenitaltrakt, sogenannte andere.
r: Hierunter sind verschiedene Frakturlokalisationen gefasst (Handgelenk, Finger, Wadenbein, Oberarm, Ellbogen, Rippe, Wirbelkörper, Becken). Allerdings erfolgte die Auswertung der Ergebnisse in der Studie über diese hinweg.
s: Gilt für unerwünschte Ereignisse aufgrund der Infusion und für grippeartige Symptome.
t: Da starker Effekt in MORE und da das Ergebnis der qualitativ besseren Studie FIT numerisch in dieselbe Richtung zeigt.
u: Eine Gesamtaussage war aufgrund der wirkstoffbezogenen Ereignisse nicht möglich. Es liegt allerdings ein Hinweis auf einen Schaden bei Raloxifen und Strontium Ranelat vor. Bei Einnahme von SERMs (Raloxifen und Bazedoxifen) können vermehrt thromboembolische Ereignisse, Beinkrämpfe und Hitzewallungen auftreten. Bei Einnahme von Strontium Ranelat können vermehrt Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzeme auftreten.
v: Es liegt ein Hinweis darauf vor, dass Frauen, die Strontium Ranelat einnehmen, aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie häufiger als unter Placebo abbrechen.

5.3 Teilziel 2: Therapiemonitoring

5.3.1 Resultierender Studienpool zum Therapiemonitoring

Für die Frage nach dem Nutzen bzw. Schaden der Knochendichtemessung zum Therapiemonitoring (einer auf die Knochendichte ausgerichteten Behandlung) wurden keine Studien über die systematische Literaturrecherche identifiziert. Der Nutzen sowie der Schaden eines Therapiemonitorings bleiben somit unklar.

5.4 Teilziel 3: Diagnostische Güte

In Teilziel 1a bzw. 1b ließ sich für kein anderes Verfahren zur Knochendichtemessung als den Goldstandard DXA (zentrale Messorte LWS und / oder Schenkelhalsregion) auf einen Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen für Patienten schließen, sodass im Folgenden ausschließlich Studien betrachtet werden, die die zentrale DXA als Referenztest einsetzten.

Die 85 eingeschlossenen Studien wurden entsprechend den untersuchten Indextests gruppiert:

- quantitative Ultraschallverfahren (siehe ab Abschnitt 5.4.1),
- Risikoscores (siehe ab Abschnitt 5.4.4)
- „sonstige Verfahren“ (siehe ab Abschnitt 5.4.7)

Einige Studien untersuchten mehr als einen dieser Indextests, sodass vereinzelt Studien mehrfach, d. h. in mehreren dieser Gruppen, beschrieben werden. Die Beschreibung der Studien und ihrer Ergebnisse folgt dieser Gliederung. Aufgrund der großen Anzahl von identifizierten Studien und der daraus resultierenden umfangreichen Tabellen werden zur besseren Lesbarkeit einige detaillierte Tabellen in Anhang B dargestellt und die Ergebnisse im nachfolgenden Text deskriptiv dargestellt.

5.4.1 Resultierender Studienpool zu quantitativen Ultraschallverfahren

Tabelle 36 gibt einen Überblick zu den 39 über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien. Diese sind nach Population und im Rahmen der gemischtgeschlechtlichen Populationen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose nach Grunderkrankung bzw. auslösender Kondition geordnet. Innerhalb dieser Gruppen erfolgt eine alphabetische Ordnung der Studien.

Tabelle 36: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studienpool

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Goemaere 2002[a]	Goemaere S et al. J Clin Densitom 2002; 5(3): 219-228.	[157]	ja
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Ayers 2000[b]	Ayers M et al. J Bone Min Res 2000; 15(9): 1850-1855.	[158]	ja
Bachman 2002[c]	Bachman DM et al. J Clin Densitom 2002; 5(2): 131-141.	[159]	ja
Boonen 2005[d]	Boonen S et al. Osteoporos Int 2005; 16(1): 93-100.	[160]	ja
Boyanov 2002	Boyanov M et al. Akush Ginekol (Sofia) 2002; 41(4): 17-22.	[161]	ja
Cook 2005[e]	Cook RB et al. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1565-1575.	[51]	ja
Damilakis 2001	Damilakis J et al. Calcif Tissue Int 2001; 68(4): 219-224.	[162]	ja
Dane 2008	Dane C et al. Climacteric 2008; 11(4): 296-303.	[163]	ja
Diez-Perez 2003	Diez-Perez A et al. J Clin Densitom 2003; 6(3): 237-245.	[164]	ja
Dubois 2001	Dubois EFL et al. Neth J Med 2001; 58(2): 62-70.	[165]	ja
Falgarone 2004	Falgarone G et al. Joint Bone Spine 2004; 71(5): 419-423.	[166]	ja
Hamidi 2008	Hamidi Z et al. Gynecol Endocrin 2008; 24(10): 546-548.	[167]	ja
Haretharson 2001	Haretharson A et al. Laeknabladid 2001; 87(11): 881-886	[168]	ja
Langton 2000[a]	Langton CM et al. Br J Radiol 2000; 73(865): 31-35.	[169]	ja
Larijani 2005	Larijani B et al. J Ultrasound Med 2005; 24(7): 941-946.	[170]	ja
Lippuner 2000[f]	Lippuner K et al. J Clin Densitom 2000; 3(3): 241-249.	[171]	ja
Macia Pareja 2003	Macia Pareja C et al. Rehabilitacion 2003; 37(1): 17-21.	[172]	ja
Naganathan 1999	Naganathan V et al. Med J Aust 1999; 171(6): 297-300.	[173]	ja
Nairus 2000	Nairus J et al. J Clin Densitom 2000; 3(2): 141-147.	[174]	ja
Omodei 2008[g]	Omodei U et al. J Clin Densit 2008; 11(3): 412-416.	[175]	ja
Pfister 2003	Pfister AK et al. W V Med J 2003; 99(2): 71-73.	[176]	ja
Rosenthall 1997	Rosenthall L Can Assoc Radiol J 1997; 48(1): 38-41.	[177]	ja
Sim 2000	Sim MF et al. Technol Health Care 2000; 8(5): 277-284.	[178]	ja
Sim 2005	Sim MF et al. Technol Health Care 2005; 13(12): 75-85.	[179]	ja
Trimpou 2009[h]	Trimpou P et al. Eur J Radiol 2009; [Epub ahead of print]	[180]	ja
Tuna 2008	Tuna H et al. Yonsei Med J 2008; 49(3): 436-442.	[181]	ja
Young 1993	Young H et al. Osteoporos Int 1993; 3(3): 160-164.	[182]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studienpool (Fortsetzung)

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
Zustand nach Organtransplantation			
Diaz-Guerra 2006	Diaz-Guerra GM et al. J Clin Densitom 2006; 9(4): 469-474.	[183]	ja
Mack-Shipman 2004	Mack-Shipman LR et al. Clin Transplant 2004; 18(5): 613-618.	[184]	ja
Mondry 2001	Mondry A et al. Am J Kidney Dis 2001; 37(5): 932-937.	[185]	ja
Pajouhi 2005	Pajouhi M et al. Transplant Proc 2005; 37(7): 3112-3115.	[186]	ja
Hämodialysetherapie			
Taal 2003[i]	Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1917-1921. Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1922-1928. Taal MW et al. Kidney Int 2003; 63(3): 1116-1120.	[120] [121] [122]	ja
Rheumatische Erkrankungen			
Hermann 2005	Hermann WH. Stellenwert der Knochendichtemessverfahren Dual-X-ray-Absorptiometrie (DXA) und quantitativer Ultraschall (QUS) bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern [Dissertation]; 2005.	[187]	ja
Jansen 2003	Jansen TL et al. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5): 599-604.	[188]	ja
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen			
Jahnsen 1999	Jahnsen J et al. Scand J Gastroenterol 1999; 34(8): 790-797. Jahnsen J et al. Gut 1997; 40: 313-319.	[189] [190]	ja
Javaid 2001[a]	Javaid MK et al. Osteoporos Int 2001; 12(9): 788-793.	[191]	ja
Turk 2007	Turk N et al. Ultrasound Med Biol 2007; 33(6): 863-869.	[192]	ja
Mukoviszidose			
Flohr 2002	Flohr F et al. Eur J Endocrinol 2002; 146(4): 531-536.	[193]	ja
Verschiedene Grunderkrankungen			
Börger 2003	Börger U. Untersuchungen mittels quantitativen Ultraschall (QUS) im Vergleich zur planaren Osteodensitometrie (DXA) bei sekundärer Osteoporose [Dissertation]; 2003.	[194]	ja
DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; QUS = quantitativer Ultraschall ; RA = radiografische Absorptiometrie			

a Auch extrahiert für periphere DXA (siehe Abschnitt 5.4.7).
b: Auch extrahiert für Risikoscore (siehe Abschnitt 5.4.4) und Kombination (Ultraschall + Score) (siehe Abschnitt 5.4.7).
c: Diese Studie untersuchte zwar auch ein peripheres DXA-Verfahren. Allerdings wurden hierfür keine Daten extrahiert, da nicht alle Probanden sowohl Index- als auch Referenztest erhalten haben (siehe Abschnitt 4.1.6).

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studienpool (Fortsetzung)

d: Nur für Ultraschall (Frauen) extrahiert. Die anderen in der Studie analysierten Verfahren (DXR, RA) ziehen nicht die zentrale DXA als Referenztest heran (siehe Abschnitt 4.1.6).
e: Auch extrahiert für Risikoscores (siehe Abschnitt 5.4.4).
f: Auch für RA (Kiefer) extrahiert (siehe Abschnitt 5.4.7).
g: Auch extrahiert für Risikoscores (siehe Abschnitt 5.4.4) und für „Sonstige Verfahren“ (siehe Abschnitt 5.4.7).
h: Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein 7-Jahres-Follow-up: Für den vorliegenden Bericht werden lediglich die Daten für den Studienbeginn sowie den Messzeitpunkt nach 7 Jahren extrahiert (für die anderen Messzeitpunkte können keine Kontingenztafeln generiert werden); dies jeweils im Sinne eines Querschnitts.
i: Taal 2003 wurde auch für Teilziel 4 (Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose) eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.5.4). Für die Fragestellung zur diagnostischen Güte enthielt die folgende Publikation die relevanten Daten: Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1917-1921.

5.4.2 Charakteristika der bewerteten Studien zu quantitativen Ultraschallmessungen

5.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Nachfolgend werden für die Studien die Angaben zu Studiencharakteristika, Studienpopulationen, zum Referenztest und Indextest sowie zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen beschrieben. In Tabelle 37 finden sich die Charakteristika der eingeschlossenen Studien und in Tabelle 38 die ausführliche Beschreibung der Durchführung der Ultraschallverfahren (Indextest) – mit allen Messparametern, die vorab in den Studien genannt wurden. Die detaillierten Angaben zu Basisdaten, zur Durchführung des Referenztests und zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen sind in Anhang B, Tabelle 69 bis Tabelle 71 dargestellt.

Die 39 Studien wurden den folgenden Populationen zugeordnet :

- Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (1 Studie),
- Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (26 Studien),
- Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (12 Studien).

Insgesamt zeigte sich über alle Studien hinweg eine große Heterogenität. Diese Heterogenität beruhte auf unterschiedlich eingesetzten Gerätetypen sowohl für den Referenz- als auch den Indextest, unterschiedlich verwendete Messmethoden hinsichtlich verwendeter Messorte und jeweils herangezogener Referenzpopulation, die für die Ableitung einer relativen Messgröße (T- oder Z-Scores) für die Knochendichte notwendig ist. Ein- und Ausschlusskriterien waren häufig nur knapp oder gar nicht beschrieben, wobei nur in Einzelfällen darauf hingewiesen wurde, dass explizit keine Ausschlusskriterien definiert wurden.

In fast allen Studien war das Diagnosekriterium bzw. der Trennwert für den Referenztest vorab definiert und an die WHO-Kriterien angelehnt. Für den Indextest war das Auffinden eines geeigneten Trennwerts meist Gegenstand der Untersuchung, sodass dieser nur selten vorab definiert war.

5.4.2.1.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Nur eine Studie (Goemaere 2002) aus Belgien präsentierte Daten einer älteren, männlichen Kohorte, die über ein populationsbezogenes Register rekrutiert wurde. Es wurden 235 Männer, deren mittleres Alter bei 76 Jahren lag, aus dem Einzugsgebiet Gent eingeschlossen. Diese Studie untersuchte neben dem Ultraschallverfahren auch das periphere DXA-Verfahren (siehe hierzu Abschnitt 5.4.7).

Einschlusskriterien wurden über das Alter hinaus nicht genannt, wobei beschrieben wurde, dass explizit keine Ausschlusskriterien festgelegt wurden.

Referenz- bzw. Indextest (Ultraschall bzw. zentrale DXA) wurden ausführlich beschrieben. So lagen jeweils Angaben zur Qualitätssicherung vor und das für die Ableitung von relativen Messgrößen notwendige Referenzkollektiv wurde genannt. In der Studie wurden die diagnostischen Gütekriterien mit 2 verschiedenen Ultraschallgeräten untersucht.

Der mittlere Knochendichteausgangswert wurde, anders als in den nachfolgend beschriebenen Studien als Z-Score angegeben. Dieser gibt die Abweichung des Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert des Referenzkollektivs von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Personen an. Der angebene Mittelwert bei Goemaere 2002 wies auf eine leicht erniedrigte Knochendichte hin.

Der Trennwert für den Indextest war Gegenstand der Untersuchung.

5.4.2.1.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Über die Literaturrecherche wurden 26 Studien identifiziert. Diese waren mehrheitlich neueren Erscheinungsdatums (ab 2000). Die Rekrutierung der Frauen erfolgte in den meisten Studien aus der klinischen bzw. hausärztlichen Routineversorgung heraus. Ausnahmen bildeten 7 Studien, in denen zur Rekrutierung der Frauen entweder eine öffentliche Anzeige in lokalen Zeitschriften geschaltet wurde (Ayers 2000, Nairus 2000, Trimpou 2009), per Telefon rekrutiert wurde (Tuna 2008), die Allgemeinbevölkerung zur Teilnahme an der Studie eingeladen wurde (Young 1993) oder die Daten Registern entnommen wurden, einem regionalen Zwillingsregister (Naganathan 1999) oder dem Einwohnermelderegister (Haretharson 2001). Achtzehn Studien wurden in europäischen Ländern durchgeführt (Belgien, Großbritannien, Niederlande, Frankreich, Schweiz, Griechenland, Spanien, Bulgarien, Türkei, Island, Schweden und Italien), jedoch keine in Deutschland. Des Weiteren stammten 4 Studien aus den USA, 2 Studien aus dem Iran sowie jeweils eine aus Kanada und aus Australien. Vier der Studien wurden auch in die Bewertung „sonstiger“ Verfahren (siehe Abschnitt 5.4.7) eingeschlossen (Ayers 2000 [Ultraschall + Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation (SCORE)], Langton 2000 [periphere DXA], Lippuner 2000 [RA], Omodei 2008 [Kombination von Ultraschall mit einem Risikoscore]) und 3 Studien für die Risikoscores (Ayers 2000, Cook 2005, Omodei 2008; siehe Abschnitt 5.4.4).

Die Studien waren unterschiedlich groß. Nicht alle Studien gaben die Anzahl der eingeschlossenen Frauen an, sondern nur die der ausgewerteten Personen. Betrachtet man diese für die nachfolgende Angabe als „eingeschlossen“, dann waren es insgesamt 8181 Frauen (Median: 219). Nur eine Studie wertete über 2000 Frauen aus (Rosenthall 1997).

Das Alter der Frauen in den Studien war zum Teil sehr unterschiedlich, die Mittelwerte lagen zwischen 42,1 und 72,6 Jahren, wobei sich die 42,1 Jahre auf eine berichtete Subgruppe von prämenopausalen Frauen bezogen – für die zugehörige Subgruppe der postmenopausalen Frauen lag das mttlere Alter bei 59,5 Jahren. Die meisten Studien schlossen allerdings Populationen mit einem mittleren Alter zwischen 56 und 69 Jahren ein.

Fünf Studien enthielten keine Angaben zu Selektionskriterien, weder bzgl. des Ein- noch des Ausschlusses. Die übrigen Studien gaben als Ausschlusskriterium häufig Krankheiten oder Medikamente mit Einfluss auf die Knochendichte an. Darüber hinaus wurden vereinzelt Immobilität, eine Lebenserwartung von weniger als 3 Jahren, Vorfrakturen und ein „anormaler Gang“ als Ausschlusskriterien berichtet.

Nur in 11 Studien wurden relative Knochendichteausgangswerte (zentrale DXA) für mindestens einen zentralen Messort berichtet. Die mittleren T-Scores deuteten bei den eingeschlossenen Frauen zumeist auf eine erniedrigte Knochendichte hin, die allerdings gemäß WHO noch keine Osteoporose bedeutet.

Sowohl für die Durchführung des Referenz- als auch des Indextests wurden jeweils unterschiedliche Gerätetypen, Messorte und Referenzpopulationen in den Studien beschrieben. Für den Referenztest wurden als Referenzpopulation in 13 Studien Herstellerangaben herangezogen und in 4 Studien wurde auf ein eigenes Referenzkollektiv zurückgegriffen. Für 9 Studien fehlte diese Angabe ganz (Falgarone 2004, Hamid 2008, Haretharson 2001, Macia Pareja 2003, Pfister 2003, Rosenthall 1997, Sim 2000, Sim 2005, Young 1993). Für den Indextest gaben 9 Studien an, Herstellerdaten herangezogen zu haben und 3 Studien eine eigene Referenzpopulation. Vierzehn Studien machten hierzu keine Angaben. In 14 Studien fehlten außerdem jegliche Informationen zur Qualitätssicherung der Geräte entweder für beide oder einen von beiden Tests.

Nur eine Studie (Young 2003) berichtete für den Referenztest keine vorab definierten Trennwerte. Für den Indextest war dies bis auf Naganathan 1999, Omodei 2008 und Tuna 2008 Gegenstand der Untersuchung. Bei Naganathan 1999 wurde beschrieben, dass QUS-Werte in T-Scores umgewandelt und dann dieselben Trennwerte wie für den Referenztest festgelegt werden sollten. Die Berechnung für die Umwandlung wurde allerdings nicht beschrieben.

5.4.2.1.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Insgesamt wurden 12 Studien identifiziert, die sich folgenden 6 Indikationsbereichen bzw. Grunderkrankungen zuordnen ließen:

- Zustand nach Organtransplantation
- Hämodialysetherapie
- Rheumatische Erkrankungen
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Mukoviszidose

- Verschiedene Grunderkrankungen

Zustand nach Organtransplantation

In den 4 eingeschlossenen Arbeiten wurden Frauen und Männer nach Leber- und Herztransplantation (Diaz-Guerra 2006), Nieren- und / oder Pankreastransplantation (Mack-Shipman 2004) und ausschließlich nach Nierentransplantation (Mondry 2001, Pajouhi 2005) eingeschlossen. Bei Diaz-Guerra 2006 und Mondry 2001 wurden die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Rahmen der Routinenachsorge rekrutiert, bei Mack-Shipman 2004 im Rahmen eines Transplantationsprogramms und für Pajouhi 2005 fehlte eine diesbezügliche Angabe. Die Studien wurden in Deutschland, Spanien, im Iran und in den USA durchgeführt.

Insgesamt wurden 270 Personen in die Studien eingeschlossen (Median: 46). Nur Diaz-Guerra 2006 schloss 140 Personen ein. Bei den anderen Studien lag die Anzahl zwischen 38 und 47 Frauen und Männer.

Ein- und Ausschlusskriterien wurden in den Studien kaum beschrieben und beschränkten sich sofern angegeben, auf das Alter, entsprechende Organfunktionen oder den Zeitraum zwischen Transplantation und Studienbeginn.

Das Alter der Personen in den Studien lag nur bei Diaz-Guerra 2006 im Mittel über 50 Jahre; in den anderen Studien lag das durchschnittliche Alter zwischen 40,2 und 49,8 Jahren. Angaben zu Knochendichteausgangswerten wurden ausschließlich von Mack-Shipman 2004 beschrieben. Der mittlere T-Score deutete auf eine nur leicht erniedrigte Knochendichte hin.

Als notwendige Referenzpopulation für die Ableitung einer relativen Messgröße im Rahmen des Referenztests setzten 2 Studien Herstellerdaten ein, eine Studie NHANES-III-Daten und eine Studie verwendete eine eigene Referenzpopulation. Für den Indextest waren es in 2 Studien Herstellerdaten, in einer Studie eine eigene Referenzpopulation und in einer weiteren Studie fehlte diese Angabe. Informationen zur Qualitätssicherung des Referenztests fanden sich nur in einer Studie, zum Indextest nur in 2 Studien.

Der Trennwert für den Indextest war in allen 4 Studien Gegenstand der Untersuchung.

Hämodialysetherapie

Die in Großbritannien bizentrisch angelegte Studie Taal 2003 schloss 106 Frauen und Männer mit chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium ein, die bereits seit mindestens einem Monat eine Hämodialyse erhalten hatten. Darüber hinaus wurden keine Selektionskriterien beschrieben. Taal 2003 wurde auch in Teilziel 4 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.5.4).

Das mittlere Alter lag bei 58 Jahren. Der mittlere T-Score deutete auf eine normale bis leicht erniedrigte Knochendichte der Personen hin.

Als Referenzkollektiv wurde im Rahmen des Indextests eine eigene Population (jung und gesund) eingesetzt, für den Referenztest fehlte eine diesbezügliche Angabe. Für den Referenztest fanden sich Angaben zur Qualitätssicherung, für den Indextest nicht, obwohl insbesondere bei multizentrischen Untersuchungen Kalibrierungsmaßnahmen von großer Bedeutung sind.

Auch bei Taal 2003 war das Auffinden eines geeigneten Trennwerts für den Indextest Gegenstand der Untersuchung.

Rheumatische Erkrankungen

An den 2 eingeschlossenen Studien hatten Frauen und Männer mit rheumatischen Erkrankungen teilgenommen (Hermann 2005, Jansen 2003). Hermann 2005 untersuchte Personen mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Arthritis psoriatica, Morbus Bechterew, Polymyalgia rheumatica, Kollagenosen, enteropathische Arthritis). Allerdings wurden in die Untersuchung auch Personen ohne solche Erkrankungen einbezogen (31,8 %). Jansen 2003 schloss ausschließlich Personen mit Morbus Bechterew ein. Hermann 2005 wurde in Deutschland und Jansen 2003 in den Niederlanden durchgeführt.

Die Personen wurden ambulant behandelt. Die Anzahl der eingeschlossenen Personen betrug 226 bei Herrmann 2005 und 50 bei Jansen 2003.

Nur Jansen 2003 beschrieb Selektionskriterien, die sich auf den Ausschluss anderer Erkrankungen und Knochendichte beeinflussender Medikamente bezogen. Die Personen bei Jansen 2003 waren mit durchschnittlich 52 Jahren deutlich jünger als die bei Hermann 2005 mit durchschnittlich ca. 62 Jahren.

Während für Hermann 2005 keine relativen Knochendichteausgangswerte berichtet wurden, wies der mittlere T-Score bei Jansen 2003 auf eine leicht erniedrigte Knochendichte hin. In der Beschreibung der Durchführung des Referenztests fehlten für beide Studien sowohl Angaben zu den Referenzpopulationen als auch zur Qualitätssicherung. Hinsichtlich der Indextests wurden die Angaben jeweils genannt. In beiden Studien wurden hier Herstellerangaben als Referenzpopulation eingesetzt.

Bei Hermann 2005 war der zu untersuchende Trennwert vorab definiert, bei Jansen 2003 hingegen Gegenstand der Untersuchung.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

In den 3 eingeschlossenen Studien (Jahnsen 1999, Javaid 2001, Turk 2007) wurden jeweils Frauen und Männer mit Morbus Crohn eingeschlossen, bei Jahnsen 1999 auch Personen mit Colitis ulcerosa. Die Frauen und Männer wurden unterschiedlich rekrutiert: per Anschreiben (Jahnsen 1999), über die gastroenterologische Ambulanz eines Universitätskrankenhauses bei histologisch bzw. radiologisch abgesicherter Morbus-Crohn-Diagnose (Javaid 2001) und

anhand von Sekundärdaten eines Universitätskrankenhauses (Turk 2007). Durchgeführt wurden die Studien in Norwegen, Großbritannien und Kroatien. Javaid 2001 untersuchte außerdem ein peripheres DXA-Verfahren (siehe hierzu Abschnitt 5.4.7).

Die Anzahl der eingeschlossenen Frauen und Männer lag zwischen 118 und 126.

Nur Javaid 2001 beschrieb Ein- und Ausschlusskriterien. Diese bezogen sich auf andere Erkrankungen oder die Knochendichte beeinflussende Medikamente. Jahnsen 1999 beschrieb zwar Ausschlussgründe während der Rekrutierung, aber nicht, ob diese vorab festgelegt wurden.

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer bei Javaid 2001 lag mit 48 Jahren deutlich höher als in den anderen beiden Studien, in denen es bei ca. 35 bzw. 38 Jahren lag.

In keiner der Studien wurden standardisierte Angaben zu den mittleren T-Scores gemacht.

Zur Erhebung des Referenzstandards wurden jeweils sowohl Geräte unterschiedlicher Hersteller als auch, sofern genannt, unterschiedliche Referenzkollektive eingesetzt: Während Jahnsen 1999 eine eigene Referenzpopulation einsetzte, verwendete Turk 2007 Herstellerangaben. Bei Javaid 2001 fehlte eine diesbezügliche Angabe. Auch für die Durchführung des Indextests wurden unterschiedliche Geräte eingesetzt. Jahnsen 1999 und Turk 2007 zogen eigene Referenzpopulationen heran, bei Javaid 2001 wurden Herstellerangaben verwendet. Für alle Studien wurden Qualitätssicherungen der Geräte beschrieben, bei Turk 2007 allerdings nur für den Indextest.

Die Untersuchung der Trennwerte für den Indextest war in allen 3 Studien Gegenstand der Untersuchung.

Mukoviszidose

Die in Deutschland durchgeführte Studie Flohr 2002 schloss 75 Frauen und Männer mit Mukoviszidose ein. Rekrutiert wurden sie in einer Spezialambulanz eines Universitätskrankenhauses. Ein- und Ausschlusskriterien waren explizit nicht definiert worden.

Das mittlere Alter lag bei ca. 25 Jahren. Der BMI war auffallend niedrig und lag im Mittel bei 19,9 kg/cm^2. Der mittlere T-Score deutete auf eine leicht erniedrigte Knochendichte hin.

Für beide Studien waren im Rahmen der Beschreibung des Referenz- und auch des Indextests eine Referenzpopulation und die Qualitätssicherung beschrieben.

Auch bei Flohr 2002 war der Trennwert für den Indextest Gegenstand der Untersuchung.

Verschiedene Grunderkrankungen

Börger 2003 war die einzige Studie, die Frauen und Männer verschiedener Grunderkrankungen einschloss. Die Studie beruhte auf der Analyse von Sekundärdaten eines Universitätskrankenhauses. Die Erkrankungen der Personen waren überwiegend chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Zustand nach Organtransplantation, Leberzirrhose, primärer Hyperparathyroidismus, Hyperthyreose, Zustand nach Ovariektomie, sekundärer Hypogonanadismus und verschiedene, nur vereinzelt genannte Krankheitsbilder. Es wurden außerdem auch Personen ohne definierte Vorerkrankung eingeschlossen (9,3 %). Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht gemacht.

Die Frauen und Männer waren durchschnittlich 50 Jahre alt. Der mittlere T-Score der Personen wies auf eine leicht erniedrigte Knochendichte hin.

Im Rahmen der Beschreibung des Referenz- und Indextests wurde jeweils das entsprechende Referenzkollektiv (eigene Populationen) beschrieben. Angaben zur Qualitätssicherung der Geräte fanden sich nicht.

Für den Indextest war ein Trennwert vorab definiert, darüber hinaus war das Identifizieren eines Trennwerts aber auch Gegenstand der Untersuchung.

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien[a]	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Goemaere 2002	Gent, Belgien	populationsbezogenes Register / Universitätskrankenhaus	235 ältere Männer aus dem Einzugsgebiet	Alter: 70-85 Jahren[b] ambulanter Status[b]	Es wurden explizit keine weiteren Ausschlusskriterien festgelegt
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Ayers 2000	Massachusetts, USA	Rekrutierung per öffentliche Zeitungsanzeige / Universitätskrankenhaus, Orthopädisches Zentrum	312 postmenopausale Frauen	Alter: ≥ 50 Jahre postmenopausal	n. g.
Bachman 2002	n. g., USA	Überweisung durch den Hausarzt oder selbstständige Vorstellung / Diagnosezentrum	314 asymptomatische Frauen[c]	n. g.	Diagnose einer Osteoporose, Vorliegen eines bedeutsamen Risikofaktors
Boonen 2005	Löwen, Belgien	Überweisung zur Knochendichtemessung / Universitäres Zentrum für metabolische Knochenerkrankungen	221 postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet	Alter: 50-75 Jahre	Osteoarthritis, Funktionseinschränkungen, periphere Ödeme, Medikation[d]
Boyanov 2002	Sofia, Bulgarien	Überweisung zur Knochendichtemessung / Endokrinologische Klinik	100 postmenopausale Frauen	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien[a]	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Cook 2005	Swindon, Großbritannien	Überweisung zur DXA aufgrund mindestens eines vorliegenden Risikofaktors für Osteoporose durch die zuständigen Hausärzte oder beteiligte Kliniken	208 postmenopausale Frauen	postmenopausaler Status[e]	Es wurden explizit keine Ausschlusskriterien definiert
Damilakis 2001	Kreta, Griechenland	Routineversorgung (Patientinnen, Mitarbeiterinnen des Hospitals oder deren Angehörige) / Universitätskrankenhaus, Gynäkologie	453 gesunde Frauen	n. g.	die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen
Dane 2008	Istanbul, Türkei	Gynäkologische Abteilung bzw. Geburtshilfestation des städtischen Kranken-hauses (Haseki Training & Research Hospital)	175 prämenopausale Frauen[f], 202 postmenopausale Frauen[g]	prämenopausaler Status[h] postmenopausaler Status[i]	Es wurden explizit keine Ausschlusskriterien definiert.
Diez-Perez 2003	Barcelona, Spanien	Routineversorgung / multizentrisch: 3 Zentren der Primärversorgung	267 postmenopausale Frauen	Alter: ≥ 65 Jahre	Immobilität[j], stationärer Status, Lebenserwartung < 3 Jahre, die Knochendichte beein-flussende Krankheiten[k] / Medikationen[l]
Dubois 2001	Nijmegen und Voorburg, Niederlande	Hausärztliche Routineversorgung: Überweisung zur Knochendichtemessung	217 Frauen[m]	≥ 1 Familienmitglied[n] mit Osteoporose	die Knochendichte beeinflussende Erkrankungen / Medikationen[o]

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien[a]	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Falgarone 2004	Paris, Frankreich	Überweisung zur Knochendichtemessung / Universitätskrankenhaus, Rheumatologisches Zentrum	106 postmenopausale Frauen	n. g.	bestehende Vorfrakturen im Bereich des Fersenbeins, Krebserkrankungen, Endokrinopathie, Ödeme
Hamidi 2008	Teheran, Iran	Routineversorgung, Überweisung zur BMD-Messung / Universitäts-krankenhaus, Endokrino-logie und Metabolismus	180 postmenopausale Frauen	n. g.	n. g.
Haretharson 2001	Reykjavik, Island	Populationsbezogene Stichprobe (Einwohnermelderegister)	308 Frauen	Alter = 70 Jahre	n. g.
Langton 2000	Hull, Großbritannien	Routineversorgung: Überweisung zur Knochendichtemessung / Universitätskrankenhaus, Zentrum für metabolische Knochenerkrankungen	91 Frauen	n. g.	n. g.
Larijani 2005	Teheran, Iran	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, Shariati-Hospital	420 gesunde postmenopausale Frauen	n. g.	bestehende vertebrale Vorfrakturen und Hüftfrakturen, schwere Skoliose

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien[a]	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Lippuner 2000	Bern, Schweiz	Rekrutierung durch die zuständigen Hausärzte / Universitätskrankenhaus, Osteoporose-Einheit	110 gesunde postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet	Alter ≤ 80 Jahre postmenopausal[p]	fortgeschrittene Osteoarthritis, die Knochendichte beeinflussende Erkrankungen / Medikation[q]
Macia Pareja 2003	Alicante, Spanien	Routineversorgung in einer Rehabilitationseinrichtung	30 postmenopausale Frauen	postmenopausale[r] Frauen[s]: ▪ < 65 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor ▪ mit vorbestehender Fraktur Frauen > 65 Jahre[s]	n. g.
Naganathan 1999	Sydney, Australien	Zwillingsregister, Werbemittel / Rheumatologisches Zentrum, North Shore Hospital	326 gesunde Frauen	Alter: 45-80 Jahre beide Geschwister eines zweieiigen Zwillingspaares, je ein Geschwisterkind von eineiigen Zwillingen	n. g.
Nairus 2000	Massachusetts, USA	per Anzeige in Lokalzeitschrift / Universitätskrankenhaus, Zentrum für Orthopädie und Rehabilitation	438 Frauen	Alter: 45-55 Jahre	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien[a]	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Omodei 2008	Brescia und Pisa, Italien	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus	224 postmenopausale Frauen	n. g.	die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen[t]
Pfister 2003	Charleston, West Virginia, USA	Überweisung durch Orthopäden oder zuständigen Hausarzt oder Teilnahme aus eigener Motivation / Medizinisches Zentrum	38 Frauen[u]	Alter: ≥ 50 Jahre	n. g.
Rosenthall 1997	Montreal, Kanada	Routineversorgung, Sekundärdaten	2500 Frauen[u] (nicht selektiert nach Alter und/ oder Primärdiagnose)	n. g.	anormaler Gang
Sim 2000	Cardiff, Großbritannien	Unfall- / Notaufnahmen aus dem Zeitraum: 07/1996 bis 09/1997 / Universitätskrankenhaus	46 Frauen mit Frakturen nach Bagatelltrauma des Handgelenks	n. g.	n. g.
Sim 2005	Cardiff, Großbritannien	Überweisung durch den zuständigen Hausarzt, freier Zugang / Universitätskrankenhaus	115 Frauen[u] aus dem Einzugsgebiet	n. g.	n. g.
Trimpou 2009	Göteborg, Schweden	Rekrutierung per öffentlicher Zeitungsanzeige oder aus der Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, ambulante Endokrinologie und Metabolismus	80 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und / oder vorbestehenden Frakturen	postmenopausale Osteoporose, Fraktur(en), Östrogenbehandlung, Einnahme von Kalzium, Vitamin D[v]	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien[a]	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Tuna 2008	Edirne, Türkei	Rekrutierung per Telefonat / Universitäts-krankenhaus, Abteilung für Nuklearmedizin	122 postmenopausale Frauen	postmenopausaler Status, DXA-Messung < 3 Monate zurückliegend	DXA-Messung > 3 Monate zurückliegend, sekundäre Osteoporose, Osteoarthritis mit prominenten Osteophyten, die Knochendichte[w] beeinflussende Erkrankungen
Young 1993	Hull, Großbritannien	Allgemeinbevölkerung[x] / Universitätskrankenhaus	578 Frauen[u]	Alter: 50-54 Jahre	n. g.
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose					
Zustand nach Organtransplantation					
Diaz-Guerra 2006	Madrid, Spanien	Routinenachsorge / Universitätskrankenhaus, Endokrinologie	140 transplantierte Frauen und Männer[y, u] (N = 85 Leber-, N = 55 Herztransplantationen)	n. g.	n. g.
Mack-Shipman 2004	Nebraska, USA	Transplantations-programm / Universitätskrankenhaus, medizinisches Zentrum	38 nieren- und / oder pankreastransplantierte Frauen und Männer	n. g.	n. g.[z]
Mondry 2001	Düsseldorf, Deutschland	ambulante Routinenachsorge / Universitätskrankenhaus	50 nierentransplantierte Frauen und Männer	stabile Nierenfunktion	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien[a]	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)					
Pajouhi 2005	Teheran, Iran	n. g.	42 nierentransplantierte Frauen und Männer	Alter: > 20 Jahre Zeit seit Transplantation: > 2 Monate	n. g.
Hämodialysetherapie					
Taal 2003	Nottingham, Mansfield, Großbritannien	bizentrisch: Dialysestation Stadtkrankenhaus Nottingham und angegliedertes Zentrum in Mansfield	106 Hämodialysepatientinnen und -patienten	Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium, Hämodialyse für mindestens 1 Monat	n. g.
Rheumatische Erkrankungen					
Hermann 2005	Bad Nauheim, Deutschland	ambulante rheumatologische und osteologische Sprechstunde der Kerckhoff-Klinik	226 Frauen und Männer[aa]	n. g.	n. g.
Jansen 2003	Leeuwarden, Zwolle, Niederlande	Routineversorgung / bizentrisch: 2 ambulante rheumatologische, nicht universitäre Zentren	50 Frauen und Männer mit Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis)	n. g.	Hyperparathyreoidismus, Schilddrüsenerkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, bösartige Tumore, die Knochendichte beeinflussende Medikation[bb]

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien[a]	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen					
Jahnsen 1999	Oslo, Norwegen	Einladung (per Anschreiben)[cc] an Personen mit M. Crohn aus dem Einzugsgebiet / Universitätskrankenhaus	60 Frauen und Männer mit Morbus Crohn 60 Frauen und Männer mit Colitis ulcerosa	n. g.[dd]	n. g.[dd]
Javaid 2001	Southampton, Großbritannien	Universitätskrankenhaus, Gastroenterologische Ambulanz	118 Frauen und Männer mit Morbus Crohn	histologisch bzw. radiologisch abgesicherte Morbus-Crohn-Diagnose	rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, metabolische Erkrankungen, Schwangerschaft, die Knochendichte beeinflussende Medikation[ee]
Turk 2007	Zagreb, Kroatien	Sekundärdaten / Universitätskrankenhaus	94 Frauen und Männer mit Morbus Crohn 32 Frauen und Männer mit Colitis Ulcerosa	n. g.	n. g.
Mukoviszidose					
Flohr 2002	Freiburg, Deutschland	Universitätskrankenhaus, Mukoviszidose-Spezialambulanz	75 Frauen und Männer mit Mukoviszidose[u]	Es wurden explizit keine Einschlusskriterien definiert.	Es wurden explizit keine Ausschlusskriterien definiert.
Verschiedene Grunderkrankungen					
Börger 2003	Göttingen, Deutschland	Sekundärdaten / Universitätskrankenhaus, Abteilung für Röntgendiagnostik	407 Frauen und Männer mit Indikation zur Osteodensitometrie[ff]	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; µmol/dL = Mikromol pro Deziliter SERM = Selektiver Östrogen Rezeptor Modulator

a: Unter Ausschlusskriterien werden alle Ausschlusskriterien der Studien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültigen oder selbsterklärenden Kriterien zählen z. B.: Sprachbarrieren, Teilnehmer einer Medikamentenstudie, Deformitäten bzw. Geschwüre am Messort für die Knochendichtemessung, Einwilligung zur Studienteilnahme, Fähigkeit ein Interview zu führen.
b: Die Angabe bezieht sich auf den Beginn der Längsschnittstudie.
c: In der Publikation definiert als „Screeningfälle“.
d: Osteoporosetherapie (Hormonbehandlung, Bisphosphonate, SERMs).
e: Aufgrund natürlicher oder unnatürlicher Ursachen.
f: Allerdings wurden hiervon 10 Probandinnen ausgeschlossen, sodass die Auswertungen auf 165 prämenopausalen Frauen beruhen.
g: Allerdings wurden hiervon 16 Probandinnen ausgeschlossen, sodass die Auswertungen auf 186 postmenopausalen Frauen beruhen.
h: Zeitpunkt der letzten Menstruation vor < 12 Monaten.
i: Zeitpunkt der letzten Menstruation vor > 12 Monaten.
j: Ruhigstellung > 3 Monate im letzten Jahr.
k: Morbus Paget, multiples Myelom (Morbus Kahler), Knochenmetastasen, chronische Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 265 µmol/dL), Hyperkalzämie (Serumkalzium > 2,75 µmol/dL).
l: Fluoridmedikation (> 20 mg/Tag länger als 3 Monate in den vergangenen 2 Jahren oder länger als 2 Jahre), dazu zählt auch die Teilnahme an einer Medikamentenstudie.
m: N = 80 prämenopausale, N = 137 postmenopausale Probandinnen.
n: Familienmitglied 1. bzw. 2. Grades.
o: Glukokortikoid oder Bisphosphonat, Supplementation mit Kalzium und/ oder Vitamin D.
p: Seit > 5 Jahren.
q: Bisphosphonat, Kalzitonin, Kalzitrol, Fluorid.
r: Definition = mindestens 6 Monate seit der letzten Menstruation.
s: Nach den Kriterien der US-amerikanischen Nationalen Stiftung für Osteoporose.
t: Schwere Magen-Darm-Erkrankungen sowie Nierenerkrankungen explizit genannt.
u: Diese Angabe bezieht sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen, da die Anzahl der eingeschlossenen nicht berichtet wurde.
v: Kalzium: 1000 mg / Tag, Vitamin D: 800 Einheiten / Tag, innerhalb der letzten 6 Monate.
w: Ödeme, Traumata, Osteomyelitis, Paget’sche Erkrankung, schmerzhafte Hautprobleme explizit genannt.
x: In der Publikation fand sich die Angabe: „invited for screening“.
y: Mit stabilen Funktionen.
z: Eine Patientin wurde wegen einer offenen und geschwollenen Fußwunde, die eine Ultraschalluntersuchung verhinderte, ausgeschlossen. Dieser Ausschlussgrund wurde jedoch nicht explizit als vorab definiert beschrieben.

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

aa: N = 100: rheumatoide Arthritis, N = 18: Arthritis psoriatica, N = 18: ankylosierender Spondylitis, N = 10: Polymyalgia rheumatica, N = 7: Kollagenosen, N = 1: enteropathische Arthritis, N = 72: Kontrollpersonen ohne entzündlich-rheumatische Erkrankung.
bb: Einnahme von Kortikosteroiden oder Schilddrüsenhormonen.
cc: Es wurden alle dem Krankenhaus bekannten Patienten mit Morbus Crohn angeschrieben und eingeladen. Für diese Patienten wurde eine entsprechende nach Alter und Geschlecht gematchte Population mit Colitis ulcerosa eingeladen.
dd: Es wurden Patienten während der Rekrutierung ausgeschlossen, die Gründe waren allerdings nicht vorab als Ausschlussgründe definiert: Morbus Crohn: Drogensucht, psychische Erkrankung; Colitits ulcerosa: Patienten nach Dickdarmentfernung.
ee: Einnahme von Bisphosphonaten oder Hormonersatztherapie.
ff: 74: Chronisch entzündliche Darmerkrankung, 82: rheumatischer Formenkreis, 54: Zustand nach Organtransplantation, 46: Leberzirrhose, 34: primärer Hyperparathyroidismus, 20: Hyperthyreose, 18: Zustand nach Ovariektomie, 14: sekundärer Hypogonadismus, 38: ohne definierte Vorerkrankung, 27: Varia.

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests

Studienname	Messgerät[a]	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision[c]
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Goemaere 2002	Ultraschallmessgerät Sahara (Bedford, Massachusetts)	Fersenbein links (BUA, SOS, EstBMD[d])	Gegenstand der Untersuchung[e]	nach Herstellerangaben (arbiträre Klassifizierung analog zu Werten für Frauen)	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben), BUA: 5,4 % SOS: 0,4 % EstBMD: 4,4 %
	Soundscan 2000 (Myriad, Revohot, Israel)	Schienbein rechts (SOS)	Gegenstand der Untersuchung[e]	nach Herstellerangaben (arbiträre Klassifizierung analog zu Werten für Frauen)	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben), SOS: 0,8 %
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Ayers 2000	tragbares Ultraschallmessgerät Sahara (Hologic)	Fersenbein (BUA, SOS, QUI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (NHANES, basierend auf jungen, weißen amerikanischen Frauen)	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben)
Bachman 2002	Achilles Densitometer (Lunar, USA)	Fersenbein (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	n. g.
Boonen 2005	Ultraschallmessgerät Sahara (Hologic, n. g.)	Fersenbein (BUA, SOS, QUI, EstBMD)	Gegenstand der Untersuchung	eigene Referenzpopulation[f]	Kurzzeit-Präzisionsfehler = 2,6 % (QUI)

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname	Messgerät[a]	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision[c]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Boyanov 2002	Achilles Densitometer (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein (BUA, SOS, QUI, EstBMD)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	in vivo Präzision: SOS: 0,2-0,5 % BUA: 1,5-2,5 % QUI: 1,1-3,0 %
Cook 2005	Sunlight Omnisense (Sunlight Medical, Rehovot, Israel)	distaler Radius, proximale Phalanx, Schienbein (n. g.)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	tägliche Phantomerhebungen nach Herstellervorgaben, Präzision[g]: distaler Radius: 0,29 %[h] proximaler Phalanx: 0,55 %[h]
	CUBA Clinical (McCue plc, Winchester, England)	Fersenbein (BUA, VOS)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	tägliche Phantomerhebungen nach Herstellerangaben, Präzision[g]: BUA: 2,88 %[h] VOS: 0,31 %[h]
Damilakis 2001	Ultraschallmessgerät Ubis 3000 (DMS, Frankreich)	Fersenbein rechts (BUA, SOS)	Gegenstand der Untersuchung	eigenes Referenzkollektiv: N = 71 Studienteilnehmerinnen (20-35 Jahre)	In-Vivo-Präzision: SOS: 0,20 % BUA : 0,87 %
Dane 2008	Achilles Express Densitometer (Lunar, n. g.)	Fersenbein (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	Qualitätskontrollen vor jedem Erhebungsbeginn mittels standardisiertem Phantom

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname	Messgerät[a]	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision[c]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Diez-Perez 2003	Hologic Sahara Sonometer™ (Hologic, Massachusetts, USA)	Fersenbein rechts (BUA, SOS, QUI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (N = 700 kaukasische Frauen im Alter von 20-29 Jahren, nach von Stetten et al., 1998)	In-Vivo-Präzision: SOS: 0,22 % BUA: 3,7 % QUI: 2,6 %
Dubois 2001	Sahara Ultrasound (Hologic, Waltham, Massachusetts, USA)	Fersenbein rechts (BUA, SOS)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	täglich akustische Kontrolle an einem Phantom, keine Veränderung über die Dauer der Studienperiode BUA: 4,6 % SOS: 0,9 %
Falgarone 2004	DTU-one device (Osteometer, Rodovre, Dänemark, variable Fokussierung der Ferse)	Fersenbein rechts (BUA, SOS)	Gegenstand der Untersuchung[i]	n. g.	In-Vivo-Präzision (Doppelmessungen mit Repositionierung, N = 50) BUA: 2,03 % SOS: 0,08 %
	Sahara Sonometer (Hologic, Bedford, Massachusetts, USA)		Gegenstand der Untersuchung[i]		BUA: 8,17 % SOS: 0,27 %
Hamidi 2008	DBM Sonic 1200 Device (IGEA, Carpi, Italien)	Phalanx (AdSOS)	Gegenstand der Untersuchung[j]	n. g.	n. g.
Haretharson 2001	Achilles (Lunar, n. g.)	Fersenbein links (BUA, SOS)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben[k]	Präzision: 2 %[l]

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname	Messgerät[a]	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision[c]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Langton 2000	McCue CubaClinical Mk II	Fersenbein links (BUA, VOS)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	n. g.
Larijani 2005	Achilles Densitometer (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein links (BUA, VOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	VOS: 0,4 % BUA: 1,2 % SI: 1,4 %
Lippuner 2000	Sahara[00] System (Hologic, Massachusetts, USA)	Fersenbein (BUA, SOS, QUI)	Gegenstand der Untersuchung[m]	n. g.	Präzisionsfehler: 1,8 % (0,8) (11-malige Erhebung an 14 Tagen an 6 Fersen)
	Sound Scan 2000[00] (Myriad Ultrasound Systems, Rehovot, Israel)	Schienbein (SOS, nicht dominantes Bein)[n]	s. o.	n. g.	Präzisionsfehler: ≈ 2 % (in vivo) 1,6 %[o]
	Sonic DBM 1200® (IGEA, Italien)	Phalanx (SOS, nicht dominante Hand)	s. o.	n. g.	Präzisionsfehler: ≈ 1 % (in vivo)
Macia Pareja 2003	Achilles Densitometer (Lunar, n. g.)	Fersenbein (n. g.)	n. g.	n. g.	n. g.
Naganathan 1999	CUBA Mark II Ultrasound System (McCue, Ultrasonics, London, England)	Fersenbein, links (BUA, VOS, cQUS[p], SI)	T-Scores siehe Referenzverfahren[q]	eigene Referenzpopulation: N = 50 Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren (Teilnehmer der Zwillingsstudie)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname	Messgerät[a]	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision[c]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Nairus 2000	Sahara Clinical Sonometer (Hologic, n. g.)	Fersenbein (BUA, SOS, QUI)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	BUA: 2,8 % SOS: 0,26 % QUI: 1,7 % 4-malige Messwiederholung mit Neupositionierung, n = 6
Omodei 2008	DBM Sonic Bone Profiler (IGEA, Carpi, Italien)	Phalanx (AdSOS, UBPI)	T-Score < -1,8[r]	n. g.	n. g.
Pfister 2003	Sahara Hologic (n. g.)	Fersenbein (n. g.)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	7,0 %
Rosenthall 1997	LUNAR Achilles (Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein links und rechts, Mittelwert beider Messungen zur Analyse herangezogen (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	n. g.
Sim 2000	CUBA Clinical II (McCue, Ultrasonics, Winchester, England)	Fersenbein links (BUA, VOS)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	n. g.
Sim 2005	CUBA Clinical II (McCue, Ultrasonics, Winchester, England)	Fersenbein links (BUA, VOS)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	n. g.
Trimpou 2009	Achilles (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein rechts (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	SOS: 0,25 %[s, t] BUA: 2,18 %[t] SI: 2,77 %[t]

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname	Messgerät[a]	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision[c]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Tuna 2008	Soundscan 2000 (Myriad Ultrasound System, n. g.)	Schienbein (Tibia) rechts (SOS)	T = -1,0	n. g.	n. g.
Young 1993	UBA 575 (Walker Sonix, Worcester, Massachusetts, USA)	Fersenbein (BUA)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	6 %
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose					
Zustand nach Organtransplantation					
Diaz-Guerra 2006	Sahara Clinical Sonometer (Hologic, Bedford, Massachusetts, USA)	Fersenbein (BUA, SOS, QUI)	Gegenstand der Untersuchung	gesunde Spanier[u]	In-Vivo-Präzision (13 Gesunde, Messungen an 3 konsekutiven Tagen): BUA 4,3 % SOS 0,36 % QUI 2,95 % In-Vitro-Präzision (Phantomerhebungen): BUA 2,47 % SOS 0,10 %
Mack-Shipman 2004	Achilles Ultrasound-Densitometer (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein rechts (SI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (amerikanische Frauen, deutsche Männer, für Männer wurden eigene Berechnungen durchgeführt)	Präzisionsfehler = 1,8 %

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname	Messgerät[a]	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision[c]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Forsetzung)					
Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)					
Mondry 2001	Achilles Ultrasound-Densitometer (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein links (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung[v]	nach Herstellerangaben (kaukasische Population gleichen Geschlechts und Alters)	n. g.
Pajouhi 2005	DBM-sonic 1200 (n. g.)	Zehenknochen (Phalanx) (Ad-SOS)	Gegenstand der Untersuchung[w]	n. g.	n. g.
Hämodialysetherapie					
Taal 2003	Cubaclinical Ultrasound Bone Densitometer (McCue Ultrasonics, England)	Fersenbein links (BUA, VOS)	Gegenstand der Untersuchung[x]	n. g.[y]	n. g.
Rheumatische Erkrankungen					
Hermann 2005	Achilles Express™ (Lunar, n. g.)	Fersenbein rechts[z] (BUA, SOS, SI)	$T \leq -2,5$	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherungen mittels eines Messzylinders (nicht näher beschrieben)
Jansen 2003	Sahara Sonometer (Hologic Inc., Waltham, USA)	Fersenbein des dominanten Beins (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung[aa]	nach Herstellerangaben	nach Herstellerangaben (nicht näher beschrieben)

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname	Messgerät[a]	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision[c]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Forsetzung)					
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen					
Jahnsen 1999	Achilles Densitometer (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein rechts (BUA, SOS, EstBMD)	Gegenstand der Untersuchung	369 gesunde Norweger[bb]	duale Messungen an verschiedenen Tagen bei normalen Frauen: BUA: 1,7 % SOS: 0,3 %
Javaid 2001	Sahara Sonometer (Hologic Inc., Waltham, USA)	Fersenbein rechts (QUI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	Qualitätssicherung nach Herstellerangaben, Hologic: 3 %
Turk 2007	Sahara Sonometer (Hologic, Waltham, Massachusetts, USA)	Fersenbein links (BUA, SOS, QUI)	Gegenstand der Untersuchung	Kalkulation (nach Cook et al. 2005) entsprechend eigener Referenzpopulation (N = 228 Gesunde)	Gesunde (N = 30): BUA: 2,7 % SOS: 0,4 % Risikopopulation (N = 30): BUA: 17,3 % SOS: 0,9 %
Mukoviszidose					
Flohr 2002	Achilles+, Ultrasound Densitometer (Lunar, Deutschland)	Fersenbein (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	QUI: 1,7 %
Verschiedene Grunderkrankungen					
Börger 2003	LUNAR Achilles+ (Nauheim, Deutschland)	Fersenbein links (BUA, SOS, SI)	T < -2,5 (SI) sowie Gegenstand der Untersuchung	altersentsprechendes Kollektiv und ein Kollektiv gesunder 20-jähriger Frauen.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Ad-SOS = amplitude-dependent Speed of Sound; BMD = Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte); BUA = Broadband Ultrasound Attenuation (frequenzabhängige Dämpfung); DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; EstBMD = geschätzte Knochendichte; N = Anzahl der Personen; n = Anzahl Ereignisse; n. g. = nicht genannt; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; QUI = quantitative Ultrasound Index; SI = Steifigkeitsindex; s. o. = siehe oben; SOS = Speed of Sound; VOS = Velocity of Sound; WHO = World Health Organization

a: Mit Gerätehersteller, Modell (Stadt, Land), sofern angegeben.
b: Definierte Kriterien für die Diagnosestellung durch den Indextest. Ergaben sich ausschließlich aus Darstellung der Ergebnisse untersuchte Trennwerte, erfolgt die Angabe „Gegenstand der Untersuchung“.
c: Angabe als Variationskoeffizient, sofern nicht anders vermerkt
d: EstBMD: geschätzte BMD aus Kombination der Parameter BUA und SOS (EstBMD = 0,002592 x (BUA + SOS)-3,687)
e: Die Kalkulation der Trennwerte für die höchste diagnostische Genauigkeit (möglichst wenig falsch negative und falsch positive Ergebnisse) war Gegenstand der Untersuchung.
f: Nach Boonen et al. 2003 [195].
g: Erhebungen an N = 16 im Alter von 25 bis 58 Jahren, 4-malige Messwiederholungen mit Repositionierung zwischen den Scans.
h: Angabe als RMSECV („root mean square error of crossvalidation“).
i: Geplant war, Trennwerte zu messen, die für T-Score ≤ -2,5 zu einer Sensitivität von 90 % führen.
j: Während für die Diagnose an den Messorten der LWS ein optimaler Trennwert durch eine ROC-Analyse identifiziert wurde (T = -2), wurde für die Messorte der femoralen Region solch ein optimaler Trennwert nicht gefunden. Dieser wurde zwar nachträglich festgelegt (T = -2,5), die Daten hierzu wurden jedoch nicht extrahiert, da sich die Daten für die entsprechende Kontingenztafel nicht generieren ließen (Angabe der Prävalenz als Wertebereich).
k: Aus Beschreibung der Publikation abgeleitet, allerdings wurde es nicht explizit benannt.
l: Unklar blieb, welche Art von Varianzangabe hier gemeint ist.
m: Geplant war, Trennwerte zu messen, die für T-Score < -2,5 zu einer Sensitivität von 90 % und 95 % führen.
n: Ausgewertet wurde Mittelwert der 5 höchsten Ergebnisse.
o: Nach Foldes et al. 1995 [196].
p: Kombinierter Parameter: positiver Befund in BUA oder SOS.
q: QUS-Werte sollten in T-Scores umgewandelt werden und die nach denselben Kategorien wie für DXA (gemäß WHO) eingeteilt werden. Die Umwandlung der QUS-Messwerte in T-Scores wurde nicht beschrieben.
r: Gilt für beide Parameter (AdSOS, UBPI), nach Benitez et al. 2000 [197].
s: Erhoben an 36 Personen im Alter von 34 bis 66 Jahren; Doppelerhebung im Zeitintervall von 1 Stunde (nach Landin-Wilhelmsen et al. 2000 [198]).
t: Angabe als Standardfehler.
u: Nach Sosa et al. 2002 [199].
v: Geplant war, dass der optimale Trennwert für „Osteoporose und Osteopenie“ oder für „Osteoporose“ der Punkt der ROC-Kurve sei, der am nächsten an der linken oberen Ecke liege.
w: Geplant war, dass der optimale Trennwert für „Osteoporose oder Osteopenie“ der Punkt der ROC-Kurve sei, der am nächsten an der linken oberen Ecke liege.

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

x: Geplant war, dass der optimale Trennwert für „Osteoporose“ und „Osteoporose oder Osteopenie“ der Punkt der ROC-Kurve sei, der am nächsten an der linken oberen Ecke liege.
y: Trennwerte im Kollektiv der Studie selbst durch ROC-Analysen festgelegt.
z: Im Bericht wurde angegeben, dass die Messungen in der Regel rechts durchgeführt wurden.
aa: Geplant war, dass der optimale Test bei Sensitivität und Spezifität jeweils bei > 95 % liegen sollte.
bb: Ursprünglich bestand die Referenzpopulation aus 385 Norwegern, allerdings lagen nur von 369 Norwegern Ultraschallmessungen vor.

5.4.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 39 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien ohne Unterteilung in Studien- und Endpunktebene dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). In Tabelle 72 (siehe Anhang B) finden sich darüber hinaus die Details zur Einschätzung der Kriterien zur Übertragbarkeit.

Insgesamt waren nur sehr selten Trennwerte für den Indextest vorab definiert, zumeist handelte es sich um ausgewählte Ergebnisse von ROC-Analysen. Aus diesem Grund kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden und es muss von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.4). Im nachfolgenden Text wird nur dann ausführlicher auf Anhaltspunkte für ergebnisgesteuerte Berichterstattung eingegangen, wenn andere Aspekte als die eben beschriebene Trennwertproblematik auffällig waren.

5.4.2.2.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Bei Goemaere 2002 wird von hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ausgegangen. Dies beruht auf Anhaltspunkten für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5.4.2.2.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Nur für 7 Studien (Ayers 2000, Bachman 2002, Naganathan 1999, Omodei 2008, Tuna 2008, Sim 2000, Young 1993) kann ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse abgeleitet werden. Allen anderen 19 Studien muss ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden. Dies beruht mit Ausnahme von einer Studie auf Anhaltspunkten für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Bei 11 dieser Studien fehlten außerdem Angaben zur Anzahl eingeschlossener oder ausgewerteter Personen. Bei einer Studie (Rosenthall 1997), für die auch hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet wird, beruht dies darauf, dass die Ergebnisse aus einer retrospektiven Analyse stammten und unklar blieb, ob Referenz- und Indextest zeitnah durchgeführt wurden.

5.4.2.2.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Für die Beschreibung des Verzerrungspotenzials wird im Folgenden nicht zwischen den Populationen gemäß ihren Grunderkrankungen unterschieden, da sich unabhängig davon für fast alle Studien dieselbe Situation bot.

Nur aus einer Studie kann ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet werden (Hermann 2005, Indikation: rheumatische Erkrankungen). Allen anderen Studien muss aufgrund von Anhaltspunkten für ergebnisgesteuerte Berichterstattung ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden. Auch hier kommt bei 3 Studien (Diaz-Guerra 2006, Flohr 2002, Pajouhi 2005) hinzu, dass die Angaben zur Anzahl ausgewerteter Personen fehlten. Bei Taal 2003 und Turk 2007 wird von einem Einfluss fehlender Werte auf das Verzerrungspotenzial ausge-

gangen. Bei Taal 2003 führten Gründe zum Ausschluss aus der Auswertung, die mit der Grunderkrankung oder mit dem bereits eingetretenen Ereignis „Fraktur“ zusammenhängen könnten. Bei Turk 2007 lag eine Ausfallrate von 27 % vor.

Tabelle 39: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Goemaere 2002	(ja)[a]	ja	nein[b]	ja[c]	hoch[d]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Ayers 2000	(ja)[e]	ja	ja	ja	niedrig
Bachman 2002	ja	ja	(ja)[f]	ja[g]	niedrig
Boonen 2005	ja	unklar[h]	nein[i]	ja	hoch[j]
Boyanov 2002	ja	unklar[h]	nein[b]	nein[k]	hoch[j]
Cook 2005	(ja)[e]	unklar[h]	nein[i]	nein[l]	hoch[j]
Damilakis 2001	(ja)[e]	unklar[h]	nein[i]	ja	hoch[j]
Dane 2008	(ja)[m]	ja	nein[i]	nein[n]	hoch[d]
Diez-Perez 2003	(ja)[a]	ja	nein[i]	ja	hoch[d]
Dubois 2001	(ja)[e]	ja	nein[i]	ja	hoch[d]
Falgarone 2004	(ja)[e]	ja[o]	nein[i]	ja	hoch[d]
Hamidi 2008	(ja)[p]	unklar[h]	nein[i]	ja	hoch[d]
Haretharson 2001	(ja)[p]	ja	nein[i]	ja	hoch[d]
Langton 2000	(ja)[e]	unklar[h]	nein[i]	ja	hoch[j]
Larijani 2005	ja	unklar[h]	nein[i]	ja	hoch[j]
Lippuner 2000	ja	unklar[h]	nein[i]	ja	hoch[j]
Macia Pareja 2003	(ja)[a]	ja	nein[b]	ja	hoch[d]
Naganathan 1999	ja	ja	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Nairus 2000	(ja)[e]	ja	nein[i]	ja	hoch[d]
Omodei 2008	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pfister 2003	(ja)[e]	unklar[q]	nein[b, r]	nein[s]	hoch[j]
Rosenthall 1997	unklar[t]	unklar[u]	ja	ja[s]	hoch[v]
Sim 2000	(ja)[e]	ja	ja	ja	niedrig
Sim 2005	ja	unklar[t]	nein[i]	ja	hoch[j]
Trimpou 2009	(ja)[w]	ja	nein[i, x]	ja	hoch[d]
Tuna 2008	ja	ja	ja	nein[n]	niedrig
Young 1993	ja	ja[y]	ja	nein[z]	niedrig
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose					
Zustand nach Organtransplantation					
Diaz-Guerra 2006	(ja)[a]	unklar[h]	nein[i]	ja	hoch[j]
Mack-Shipman 2004	(ja)[e]	ja	nein[b]	ja	hoch[d]
Mondry 2001	(ja)[a]	ja	nein[i]	ja	hoch[d]
Pajouhi 2005	(ja)[a]	unklar[h]	nein[i]	ja	hoch[j]
Hämodialysetherapie					
Taal 2003	(ja)[e]	nein[aa]	nein[i]	ja	hoch[j]

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Rheumatische Erkrankungen					
Hermann 2005	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jansen 2003	ja	ja	nein[b]	ja	hoch[d]
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen					
Jahnsen 1999	(ja)[a]	ja	nein[b]	ja	hoch[d]
Javaid 2001	ja	ja	nein[i]	nein[bb]	hoch[d]
Turk 2007	ja	nein[cc]	nein[b]	ja	hoch[j]
Mukoviszidose					
Flohr 2002	(ja)[a]	unklar[h]	ja	nein[dd]	hoch[ee]
Verschiedene Grunderkrankungen					
Börger 2003	unklar[t]	ja	(nein)[ff]	nein[gg]	hoch[d]

a: Genaue Angaben zum zeitlichen Abstand der Tests wurden in der Publikation nicht gemacht; aufgrund der Beschreibung der Studie kann vermutet werden, dass der Zeitraum von 6 Monaten zwischen der Durchführung beider Tests nicht überschritten wurde. Zudem wurde der Begriff „cross-sectional“ genannt.
b: Im Ergebnisteil analysierte Trennwerte waren nicht validiert oder vorab festgelegt.
c: In der Publikation gab es diskrepante Angaben bzgl. der Prävalenz (10,3 % und 12 %). Die 10,3 % sind vermutlich auf einen Tippfehler zurückzuführen, da die eigene Berechnung mit der in der Publikation angegebenen absoluten Anzahl von 29 genau 12,3 % ergibt. Die Diskrepanz wird als nicht schwerwiegend eingeschätzt.
d: Hohes Verzerrungspotenzial, da insbesondere ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt bzw. nicht ausgeschlossen werden kann.
e: Genaue Angaben zum zeitlichen Abstand der Tests wurden in der Publikation nicht gemacht; aufgrund der Beschreibung der Studie kann vermutet werden, dass der Zeitraum von 6 Monaten zwischen der Durchführung beider Tests nicht überschritten wurde.
f: Für die Subgruppen nach Alter wurde nur die Analyse eines Trennwertes berichtet.

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

g: Allerdings gab es eine Unklarheit, da 453 Patientinnen als „enrolled“ beschrieben waren und 447 dann aber als Teilnehmerinnen genannt wurden. Es blieb unklar, was mit „enrolled“ gemeint war und was mit den fehlenden 8 Patienten passierte. Da sich in der vorliegenden Bewertung auf die 314 Patientinnen bezogen wird, die tatsächlich in die Querschnittsuntersuchung eingingen, wird diese Diskrepanz als nicht schwerwiegend eingeschätzt.
h: Die Berechnungen wurden aufgrund der Annahme vorgenommen, dass alle eingeschlossenen Probanden auch ausgewertet wurden.
i: Berichtete Trennwerte sind ausgewähltes Ergebnis einer ROC-Analyse und nicht vorab festgelegt.
j: Mehrere Kriterien wurden mit „unklar“ oder „nein“ bewertet, insbesondere die Ausfallrate und die Einschätzung der ergebnisgesteuerten Berichterstattung.
k: Es bestanden erhebliche Diskrepanzen zwischen der Prävalenz, den Gütekriterien und den prädiktiven Werten.
l: Analysen zum Trennwert T < -2,0 sind nicht nachvollziehbar bzw. die 4-Felder-Tafel ist nicht generierbar.
m: Genaue Angaben zum zeitlichen Abstand der Tests wurden in der Publikation nicht gemacht; aufgrund der Beschreibung der Studie kann vermutet werden, dass der Zeitraum von 6 Monaten zwischen der Durchführung beider Tests nicht überschritten wurde.
n: Bei eigener Berechnung der 4-Felder-Tafel entsprechend den Angaben in der Publikation, zeigen sich deutlich inkonsistente Angaben zwischen Sensitivität / Spezifität und prädiktiven Werten.
o: Die Angaben in der Publikation lassen vermuten, dass lediglich ein Proband in der Auswertung fehlte.
p: Genaue Angaben zum zeitlichen Abstand der Tests wurden in der Publikation nicht gemacht; jedoch fand sich der Hinweis, dass es sich um eine „cross-sectional“-Studie handelt.
q: Unklar, weil die Angabe zur Anzahl der eingeschlossenen Patienten fehlte.
r: Diskrepante Angaben in der Publikation zur Testgüte zwischen Tabelle und Textfluss.
s: Keine Angabe dazu, welche Trennwerte untersucht wurden und auf welche sich die dokumentierten Gütekriterien beziehen.
t: Analyse von Registerdaten bzw. Krankenakten; unklar, ob Ultraschall und DXA zeitnah durchgeführt.
u: Da es eine retrospektive Analyse war, ist nicht nachvollziehbar, wie viele Patienten potenziell auswertbar waren. Aufgrund fehlender Selektionskriterien wird dieses Problem verstärkt.
v: Da dies eine retrospektive Analyse war, blieb unklar, wann Referenz- bzw. Indextest durchgeführt wurde, und ebenfalls konnte der Einfluss fehlender Werte nicht eingeschätzt werden.
w: Bei der Studie handelt es sich um eine Längsschnittuntersuchung (über 7 Jahre). Für den vorliegenden Bericht wurden lediglich 2 Messzeitpunkte herangezogen: Zu beiden Messzeitpunkten (zu Studienbeginn, 7-Jahres-Follow-up) wurden die Teilnehmerinnen sowohl mit Index- als auch Referenzverfahren untersucht. Der zeitliche Abstand zwischen den Verfahren bleibt unklar.
x: Es wurde beschrieben, dass der für Ultraschall festgelegte Trennwert von < -3,6 konsistent zum DXA-Trennwert < -2,5 passte, ohne Angabe eines Zeitpunktes. Was in diesem Zusammenhang als „konsistent" anzusehen war, blieb unklar.
y: Die Anzahl der fehlenden Werte kann höchstens N = 9 betragen, was gemessen an 2500 Probanden als unproblematisch eingeschätzt wird.
z: Widersprüchliche Angaben zu den Werten von Sensititvität und Spezifität zwischen Abbildungen und Tabelle. Der Einfluss auf das Verzerrungspotenzial ist als eher gering einzuschätzen.
aa: Für 18 Personen (17 %) wurden Ausschlussgründe genannt (19 Ausschlussgründe). Für 12 dieser Gründe war nicht auszuschließen, dass sie auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind bzw. das Ereignis „Fraktur“ schon eingetreten war: verstorben, zurückgezogene Einwilligung, nicht zur DXA erschienen, QUS fehlend. Dies entspricht bei 12 Personen 11 % und bei 11 Personen 10 %.

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

bb: Inkonsistente Angaben zur Anzahl der Personen. So schwanken bspw. die Angaben derjenigen, die stetig oder intermittierend Kortikosteroide eingenommen haben, zwischen 86 und 91. Für die Personen, die nie Kortikosteroide eingenommen haben, aber in die Studie eingeschlossen wurden, werden ohne Angabe von Gründen keine Ergebnisse zur diagnostischen Güte dargestellt. Vermutlich waren diese aber auch nicht die Zielpopulation der Studie, sodass dies im vorliegenden Bericht nicht zu einer negativen Bewertung führt.
cc: 27 % der eingeschlossenen Patienten wurden nicht ausgewertet. Die Angabe von Gründen fehlte.
dd: Bei eigener Berechnung der Gütekriterien erhält man teilweise Abweichungen von den publizierten Werten von > 5 %.
ee: Mehrere Kriterien wurden negativ bewertet, insbesondere die Ausfallrate.
ff: Nur einer der beiden berichteten Trennwerte wurde vorab festgelegt, der andere aufgrund einer ROC-Analyse nachträglich ausgewählt.
gg: Diskrepante Angaben zur Testgüte.

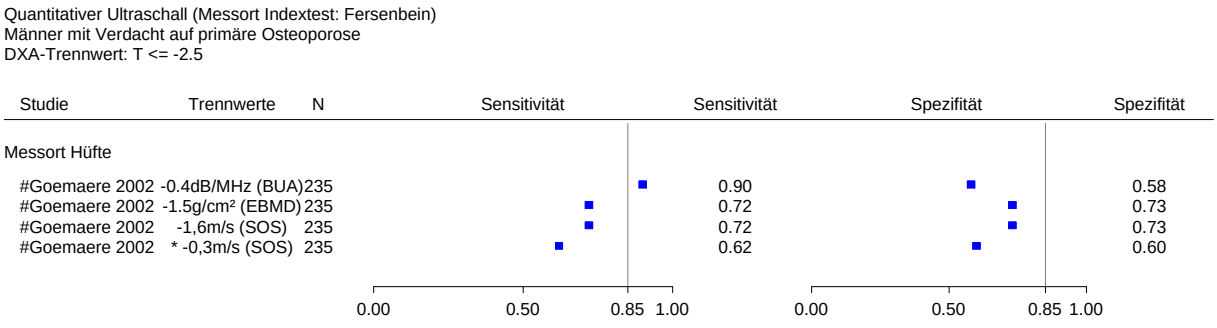
5.4.3 Ergebnisse zur Testgüte von quantitativen Ultraschallmessungen

Wie in Abschnitt 5.4.2.1 beschrieben, unterschieden sich alle Studien bereits hinsichtlich der für den Referenztest verwendeten Geräte, der Messbereiche sowie der verwendeten Trennwerte. Erschwerend kam hinzu, dass auch hinsichtlich des Indexverfahrens eine erhebliche Heterogenität festzustellen war: Drei verschiedene QUS-Verfahren unterschiedlicher Gerätehersteller, die sich sowohl in Lokalisation der Erhebung (Fersenbein, Radius und Phalanx) als auch in den untersuchten Messparametern (SOS, BUA, kombinierte Parameter) unterschieden, lieferten nur wenig vergleichbare Werte. Alle Ergebnisse zu den Gütekriterien finden sich in nachfolgenden Forest Plots. Diese Forest Plots dienen der qualitativen Darstellung. Sie sind sortiert nach den für die zentrale DXA herangezogenen Trennwerten sowie Messorten und enthalten alle für den Indextest analysierten Messparameter der jeweiligen Studie.

Die detaillierten Daten zu Trennwerten und Ergebnissen zur Testgüte finden sich in Tabelle 73 in Anhang B. In den Forests Plots sowie in der Ergebnistabelle sind im Vergleich zu Tabelle 38 (Beschreibung des Indextests) nur jene Messparameter genannt, zu denen in den Studien Daten zur Testgüte berichtet wurden. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der Studien, dass für keine der untersuchten Populationen der quantitative Ultraschall die Mindestanforderung an einen Indextest im Vergleich zum Goldstandard (zentrale DXA) – untere Grenze der einseitigen 95 %-Konfidenzintervalle von Sensitivität und Spezifität ≥ 85 % – erfüllt.

5.4.3.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Eine Studie (Goemaere 2002) untersuchte das quantitative Ultraschallverfahren im Vergleich zur zentralen DXA bei Männern. In Abbildung 19 sind die Ergebnisse zu den Gütekriterien dargestellt.



ergebnisgesteuerte Resultate
* Messort Indextest: Tibia

Abbildung 19: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Goemaere 2002 untersuchte sowohl die Durchschallung des Fersenbeins (SOS, BUA, estimated bone mineral density [EstBMD]) als auch eine axiale Messung an der Tibia (SOS). Bereits die Punktschätzer für die Sensitivität lagen zwischen 62,1 % und 89,7 %, wobei für den Parameter BUA am Fersenbein der höchste und für den Parameter SOS an der Tibia der niedrigste Wert ermittelt wurde. Die Schätzer für die Fähigkeit, gesunde Personen zu identifizieren (Spezifität), lagen zwischen 58,3 % (BUA) und 73,3 % (EsBMD, Fersenbein).

Zusammenfassung

Für keinen der analysierten Parameter erfüllt der Indextest die Mindestanforderung; dies gilt für die Feststellung einer Osteoporose (T ≤ -2,5; Messort: Hüfte).

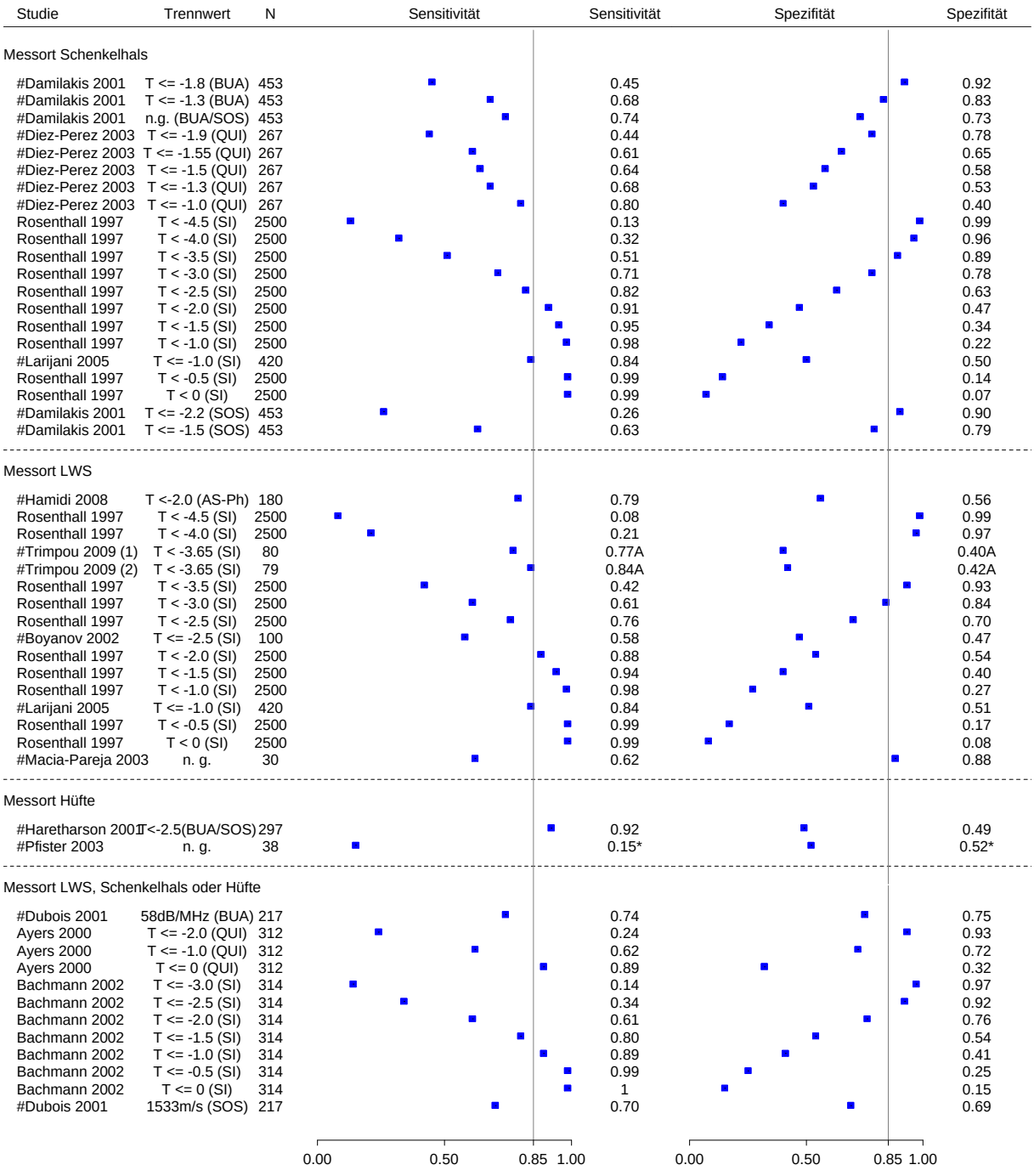
5.4.3.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Die meisten Ergebnisse bezogen sich hinsichtlich des Indextests auf die Messparameter BUA und SOS, erhoben am Fersenbein.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

In Abbildung 20 bis Abbildung 22 sind alle Ergebnisse zu den Gütekriterien zu diesem Trennwert der zentralen DXA dargestellt – abgesehen von Subgruppenanalysen aus Bachman 2002 (siehe hierzu Tabelle 73) –, die in den eingeschlossenen Studien berichtet wurden.

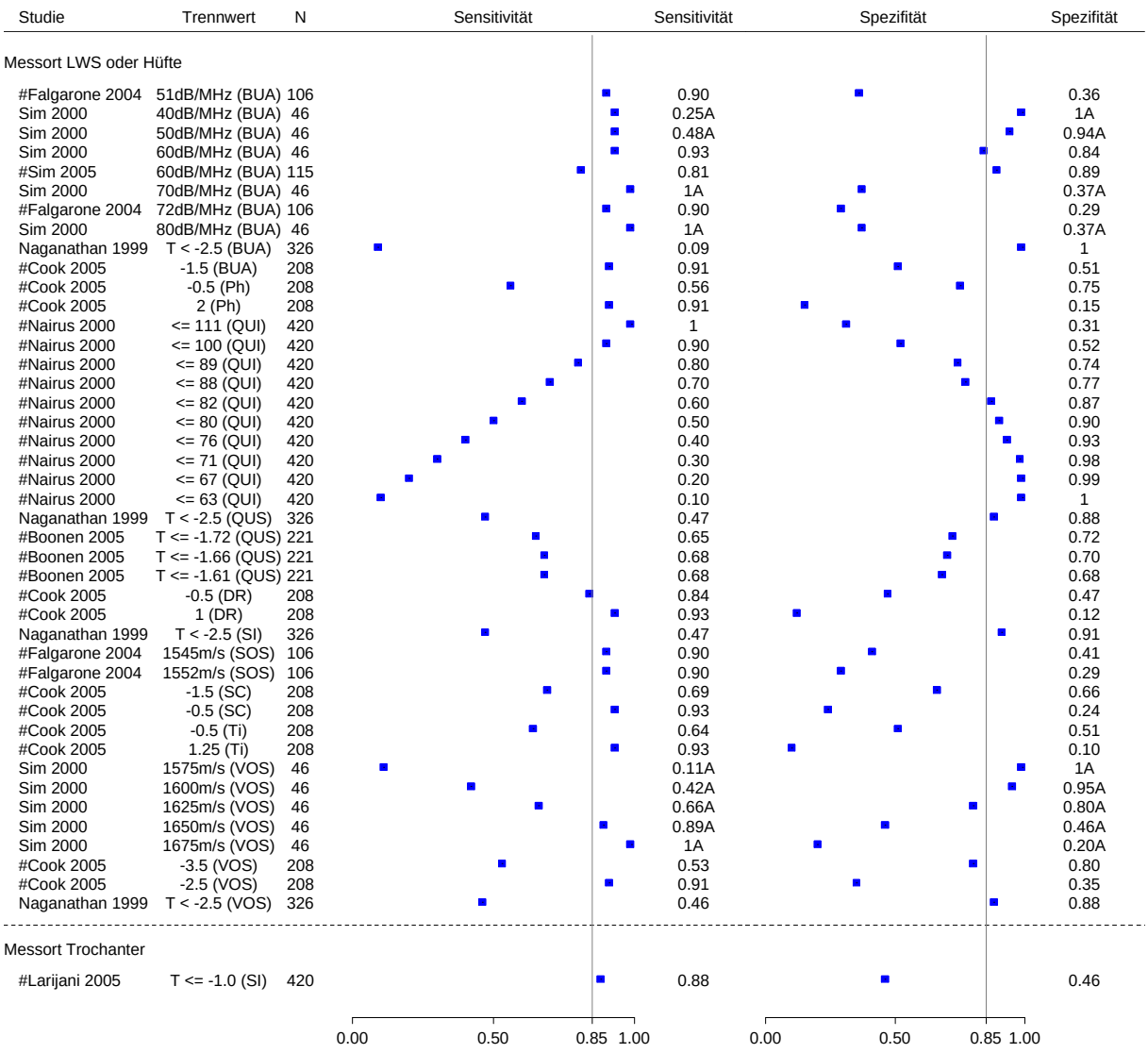
Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: T <= -2.5



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung, A Abbildung entnommen
Abweichende Messorte Indextest: AS-Ph = Phalanx mit Messmethode AdSOS

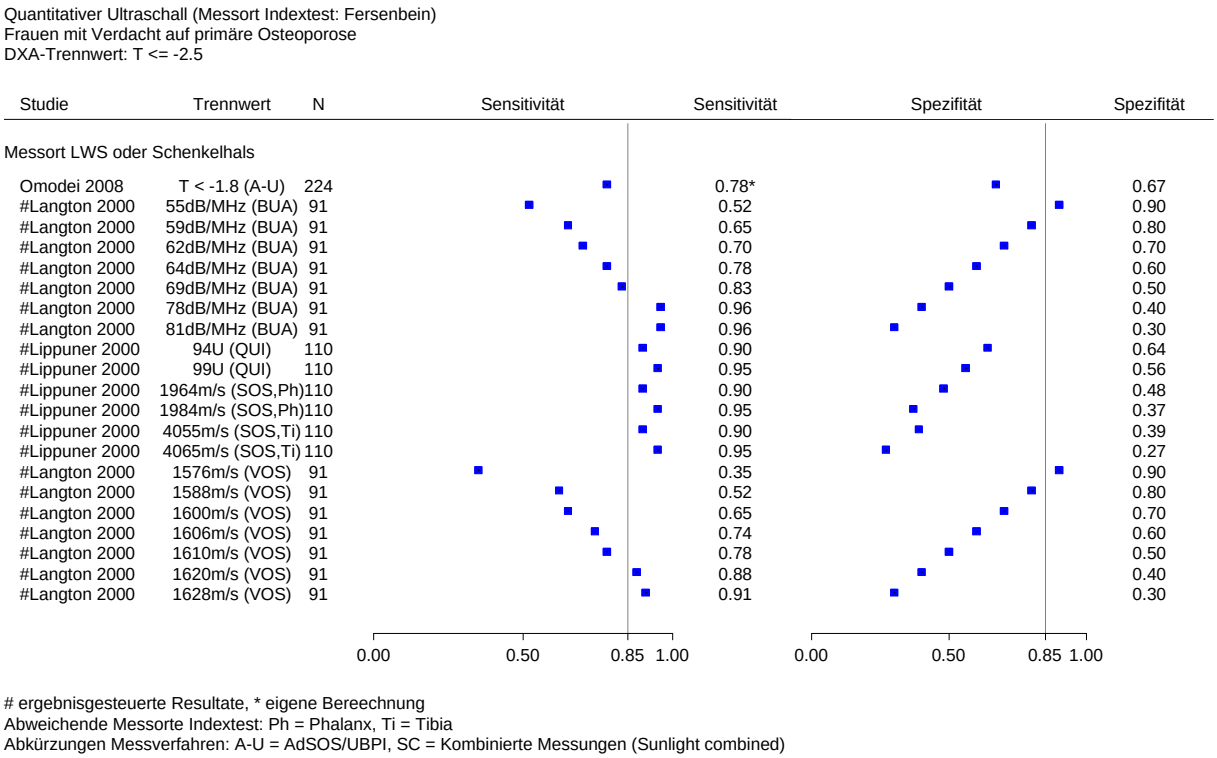
Abbildung 20: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 1

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: T <= -2.5



ergebnisgesteuerte Resultate, A Abbildung entnommen
Abweichende Messorte Indextest: Ph = Phalanx, Ti = Tibia, DR = Distaler Radius
Abkürzungen Messverfahren: SC = Kombinierte Messungen (Sunlight combined)

Abbildung 21: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 2



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Bereechnung
Abweichende Messorte Indextest: Ph = Phalanx, Ti = Tibia
Abkürzungen Messverfahren: A-U = AdSOS/UBPI, SC = Kombinierte Messungen (Sunlight combined)

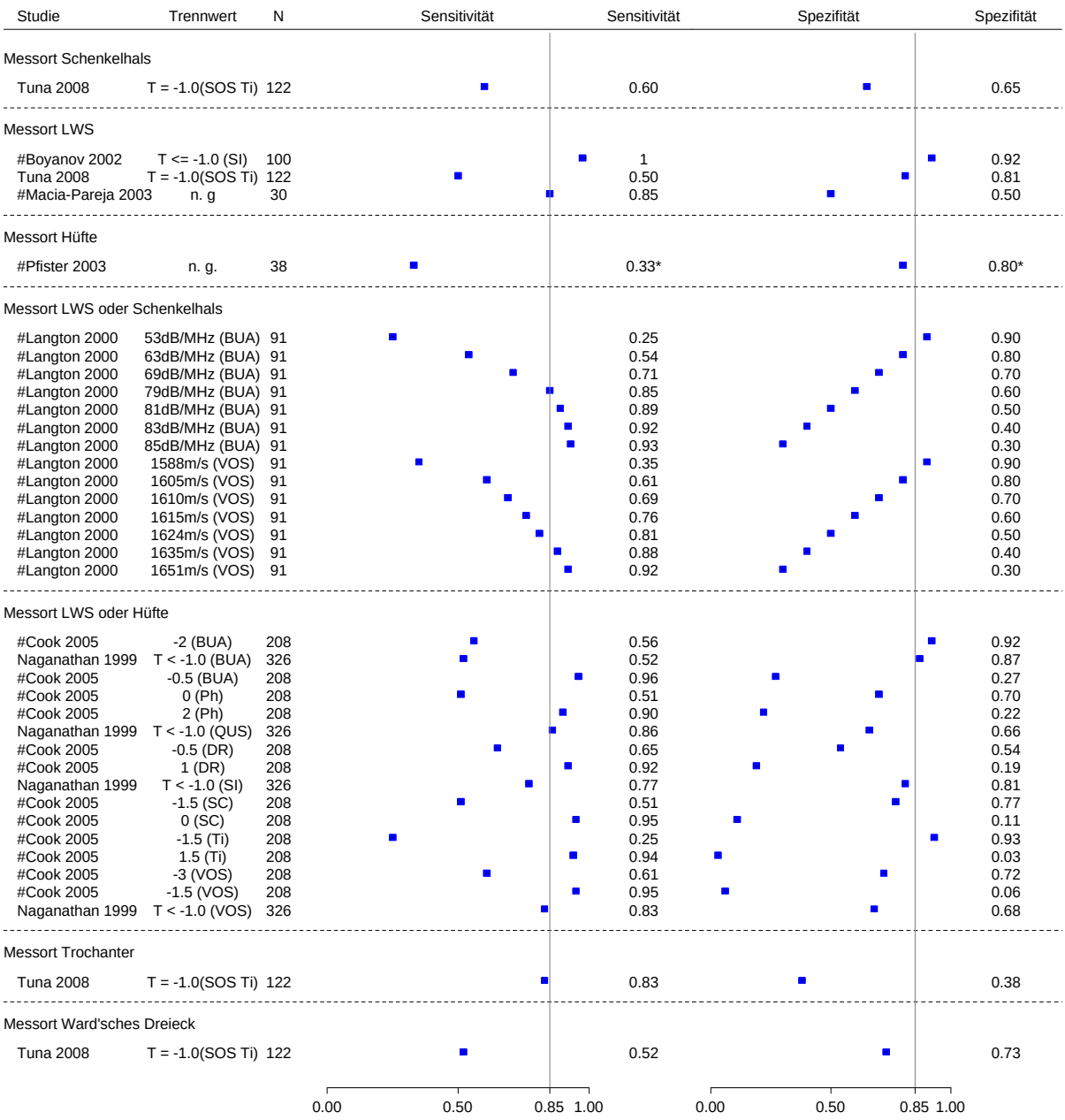
Abbildung 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 3

Nur Sim 2000 und Sim 2005 (siehe Abbildung 21) erzielten vergleichsweise gute Punktschätzer für die Sensitivität (93 % bzw. 81 %) und die Spezifität (84 % bzw. 89 %). Obwohl diese Werte zum Teil die Schwelle von 85 % nicht erreichten, aber nur knapp darunter lagen, wurden 95 %-Konfidenzintervalle selbst berechnet. Für Sim 2000 ergab sich für die Sensitivität eine untere Grenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls von 79,9 %, für die Spezifität von 66,4 %. Für Sim 2005 lagen sie für die Sensitivität bei 70,9 % und für die Spezifität bei 80,4 %. Diese Berechnungen zeigen, dass für beide Studien die Grenzen jeweils unterhalb der Schwelle von 85 % liegen. In den Studien wurde die Schallabschwächung (BUA = 60 dB/MHz) an 2 unterschiedlichen Populationen untersucht: Während in Sim 2000 ausschließlich Frauen mit vorangegangener Handgelenkfraktur nach Bagatelltrauma eingeschlossen wurden, handelte es sich bei Sim 2005 um eine populationsbezogene Stichprobe. Bei Sim 2005 wurden höhere Schätzwerte für die Spezifität als für die Sensitivität erzielt. Während für Sim 2000 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene dokumentiert wurde, wurde für die neuere Arbeit (Sim 2005) ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Vergleichbare Untersuchungen (Cook 2005, Falgarone 2004) zeigten für die Sensitivität oder die Spezifität niedrigere Werte.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0

In Abbildung 23 sind alle Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu den Gütekriterien für diesen Trennwert der zentralen DXA dargestellt. Insgesamt wurde dieser Trennwert von 7 Studien untersucht.

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: T <= -1.0



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung
Abweichende Messorte Indextest: Ph = Phalanx, Ti = Tibia, DR = Distaler Radius
Abkürzungen Messverfahren: SC = Kombinierte Messungen (Sunlight combined)

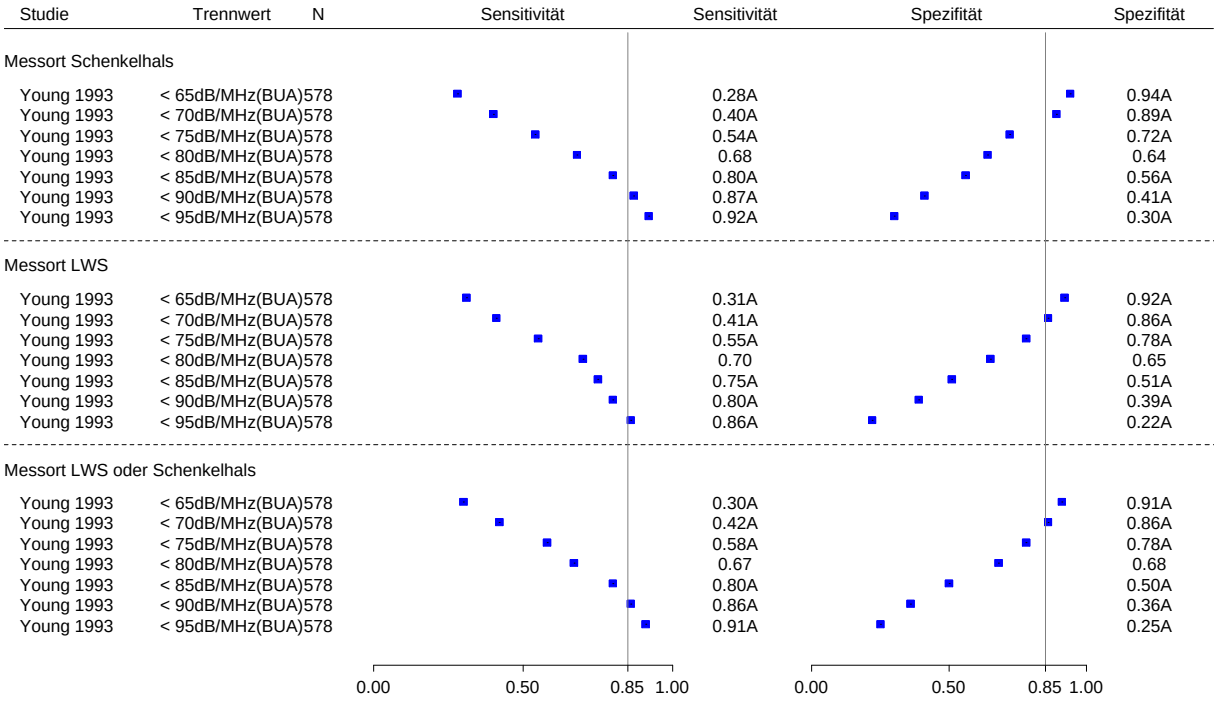
Abbildung 23: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

Bei Boyanov 2002 wurden für den Parameter QUI beim Ultraschall des Fersenbeins gegenüber der zentralen DXA an der LWS Punktschätzer für die Sensitivität von 100 % und für die Spezifität von 92 % ermittelt. Es fanden sich keine Angaben zu 95 %-Konfidenzintervallen in der Publikation. Eine eigene Berechnung des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls ergab eine untere Grenze für die Sensitivität von 97,0 % und für die Spezifität von 69,9 %. Daran ist zu erkennen, dass nicht für beide Gütekriterien die Grenze von 85 % erreicht wird. Die Studie wies zudem ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da der per Ultraschall untersuchte Trennwert nicht vorab definiert war.

Trennwert der zentralen DXA: BMD < 25. Perzentil

Eine Studie (Young 2003) untersuchte verschiedene BUA-Trennwerte für die Definition von Osteoporose bei einer Knochendichte unterhalb des 25. Perzentils der Referenzpopulation (siehe Abbildung 24).

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: BMD < 25. Perzentil



A Abbildung entnommen

Abbildung 24: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: BMD < 25. Perzentil)

Für alle DXA-Messorte lag mindestens einer der Punktschätzer für die Sensitivität oder die Spezifität unterhalb der Schwelle von 85 %.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Mindestanforderung von keinem Indextest erfüllt wurde. Dies gilt sowohl für die Stellung der Diagnose einer primären Osteoporose bei Frauen als auch für die Identifizierung von Frauen mit Osteopenie jeweils gemäß WHO-Kriterien. Dies konnte meist bereits an den Punktschätzern beider Gütekriterien abgelesen werden. Auf metaanalytische Zusammenfassungen wurde daher verzichtet. Zudem lag aufgrund klinischer und insbesondere technischer Unterschiede in den Studien eine starke Heterogenität vor.

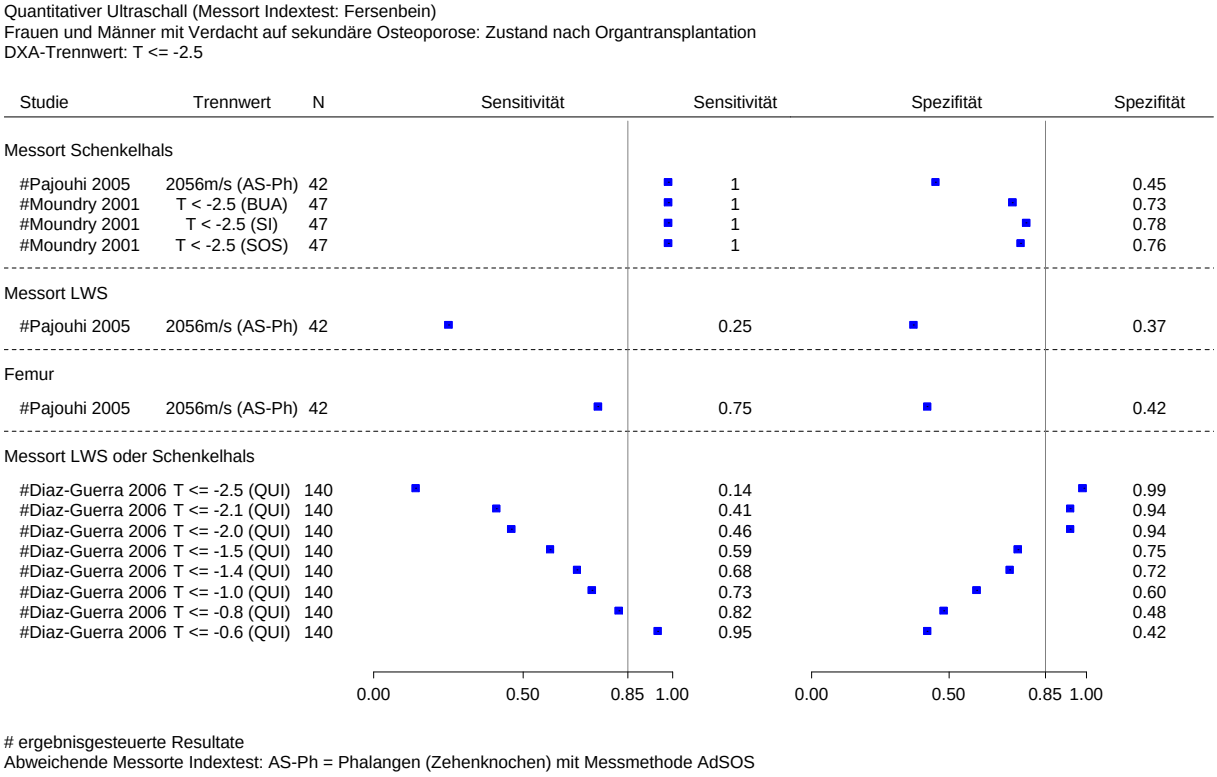
5.4.3.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Die nachfolgenden Forest Plots (siehe Abbildung 25 bis Abbildung 35) sind nach zugrunde liegender Grunderkrankung bzw. -kondition sortiert sowie nach dem für die zentrale DXA angelegten Trennwert und verwendeten Messort.

5.4.3.3.1 Zustand nach Organtransplantation

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Abbildung 25 zeigt, dass 3 Studien diesen Trennwert untersuchten.



ergebnisgesteuerte Resultate
Abweichende Messorte Indextest: AS-Ph = Phalangen (Zehenknochen) mit Messmethode AdSOS

Abbildung 25: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Pajouhi 2005 analysierte die diagnostischen Gütekriterien für die Ultraschallmessung an den Phalangen der Hand (AdSOS) im Vergleich zu 3 verschiedenen zentralen DXA-Messorten (Schenkelhals, LWS, Oberschenkel). Während die Schätzer für die Sensitivität zwischen 25 % (DXA-Messort LWS) und 100 % (DXA-Messort Schenkelhals) lagen, lagen sie für die Spezifität bei keiner der Analysen über 45 %.

Bei Mondry 2001 wurde die Ultraschallmessung am Fersenbein u. a. mit dem kombinierten Messparameter SI im Vergleich zur zentralen DXA am Schenkelhals durchgeführt. Der

Punktschätzer für die Sensitivität lag bei 100 %, der für die Spezifität bei 78 %. BUA und SOS, getrennt untersucht, erwiesen sich zwar als ebenso sensitiv, jedoch waren die Schätzwerte für die Spezifität jeweils geringer (BUA: 73 %, SOS: 76 %).

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0

Mondry 2001 und Mack-Shipman 2004 untersuchten den Trennwert T ≤ -1,0 (siehe Abbildung 26) an verschiedenen Messorten für die zentrale DXA.

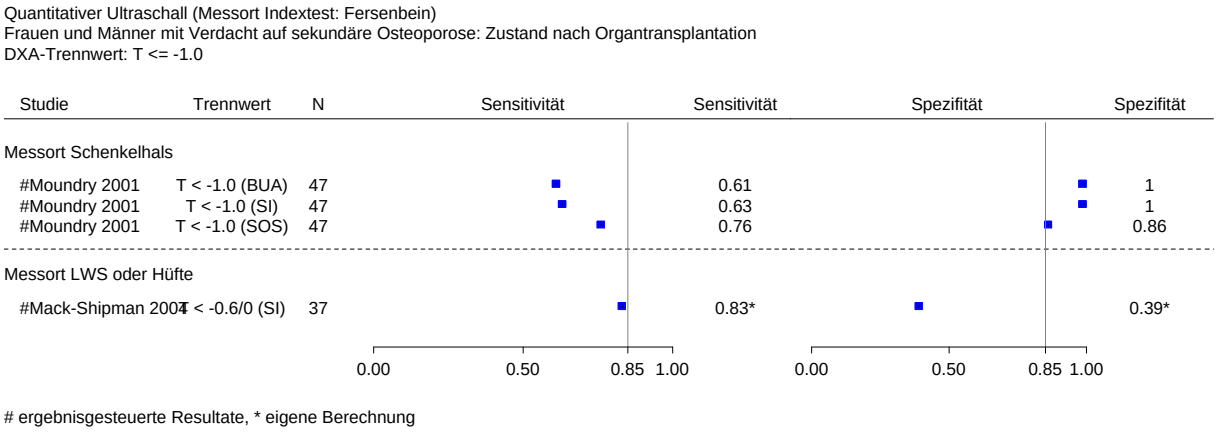


Abbildung 26: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Zustand nach Organtransplantation) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

Der Messparameter SI lieferte Schätzer für die Sensitivität von 63 % und für die Spezifität von 100 % (Mondry 2001). Bei Mack-Shipman 2004 lagen die Schätzwerte der Sensitivität für denselben Messparameter bei 83,3 %, für die Spezifität allerdings bei nur 38,5 %.

5.4.3.3.2 Hämodialysetherapie

Nur Taal 2003 lieferte Daten für die vorliegende Fragestellung zu Personen unter Hämodialysetherapie. Taal 2003 untersuchte die diagnostischen Eigenschaften der Messparameter BUA und Velocity of Sound (VOS, Schallgeschwindigkeit), gemessen am Fersenbein.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Im Vergleich zur zentralen DXA am Schenkelhals zeigten sich für die BUA Schätzwerte für die Sensitivität von 76 % und für die Spezifität von 80 % (siehe Abbildung 27).

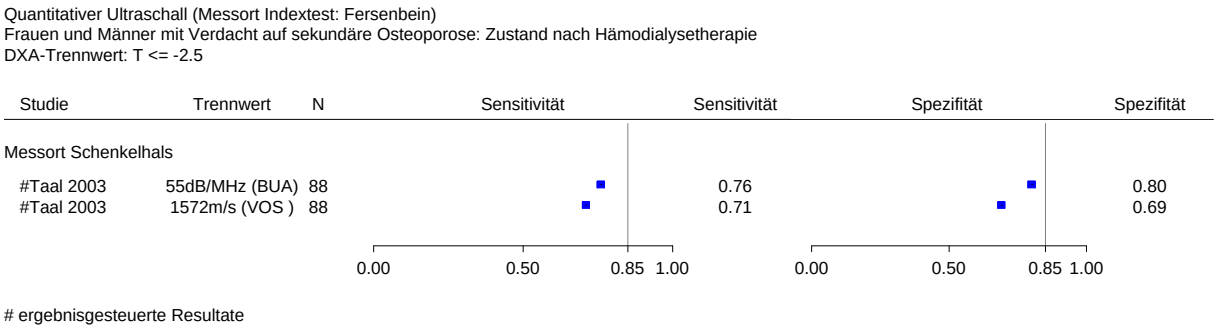


Abbildung 27: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Hämodialysetherapie) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0

Für die Identifikation von Patienten mit geringer Knochendichte (siehe Abbildung 28) lagen die Punktschätzer für den Messparameter BUA für die Sensitivität bei 73 % und für die Spezifität bei 62 %.

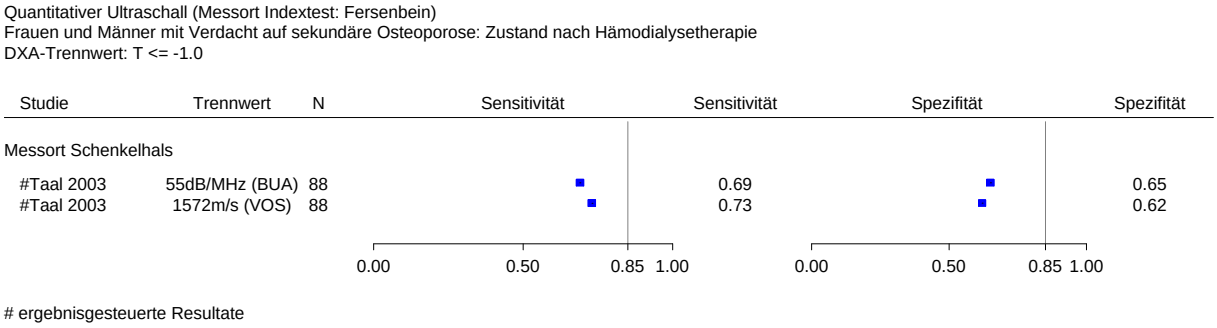
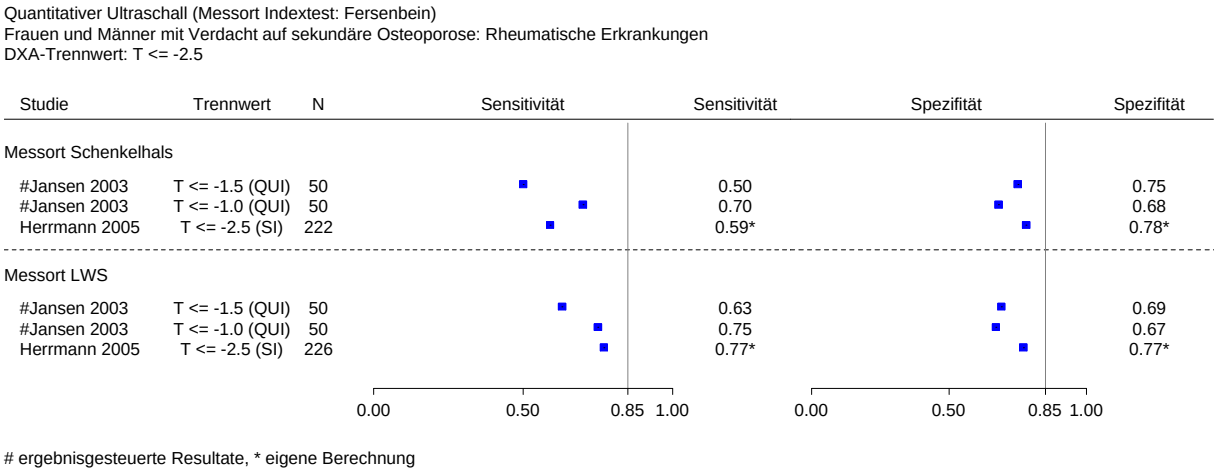


Abbildung 28: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Hämodialysetherapie) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

5.4.3.3.3 Rheumatische Erkrankungen

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

In beiden eingeschlossenen Studien (Hermann 2005, Jansen 2003; siehe Abbildung 29) wurden die Testgütekriterien unterschiedlicher kombinierter Ultraschallparameter mit dem Trennwert der zentralen DXA T-Score ≤ -2,5 verglichen.



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 29: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (rheumatische Erkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

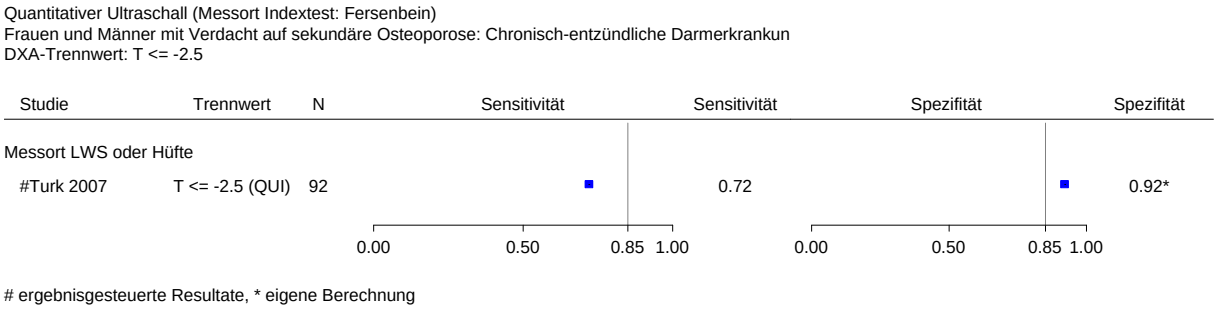
Bei Hermann 2005 wurden die kombinierten Parameter BUA und SOS am Fersenbein mit einem vorab definierten QUS-T-Score von -2,5 mit den Referenzmessungen an LWS und Schenkelhals verglichen. Bei Jansen 2003 wurde der QUS-T-Score (Messungen ebenfalls am Fersenbein) mit der Referenzmessung an der Wirbelsäule verglichen. Bei Hermann 2005 ergaben sich Punktschätzer jeweils für die Sensitivität und für die Spezifität von ca. 77 %. Bei Jansen 2003 wurden für den QUS-T-Score von ≤ -1,0 Schätzer für die Sensitivität von 75 % bei Schätzwerten für die Spezifität von 67 % erreicht. Für einen QUS-Trennwert von T ≤ -1,5 lag der Schätzer für die Sensitivität mit 63 % deutlich darunter, während der Schätzer für die Spezifität mit 69 % annähernd gleich war. In beiden Studien zeigten sich für den zentralen DXA-Messort Schenkelhals für die jeweils untersuchten QUS-T-Scores etwas schlechtere Werte für die Sensitivität und ähnliche oder nur leicht höhere Werte für die Spezifität im Vergleich zum DXA-Messort LWS.

5.4.3.3.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Zu Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen lagen 3 Studien vor, die den Indextest mit 4 Trennwerten der zentralen DXA verglichen.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Turk 2007 untersuchte den Kombinationsparameter QUI (siehe Abbildung 30).



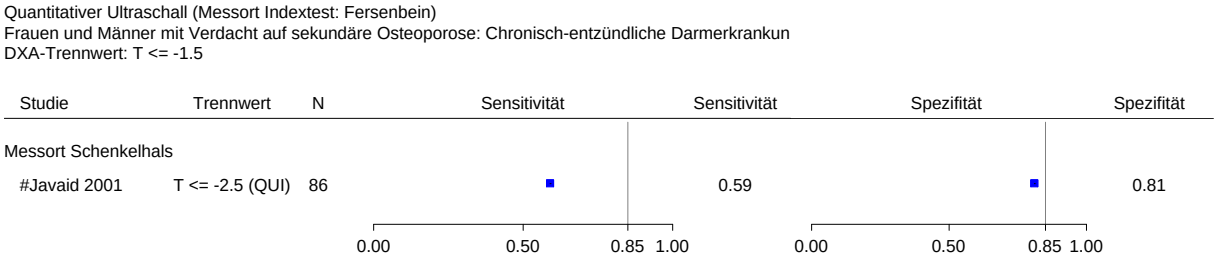
ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 30: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Für die durch die zentrale DXA gesicherte Diagnose einer Osteoporose, berichtete Turk 2007 Punktschätzer für die Sensitivität von 72 % und für die Spezifität von 92 %.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,5

Auch Javaid 2001 untersuchte den Kombinationsparameter QUI, allerdings für den DXA-Messort Schenkelhals und den DXA-Trennwert T ≤ -1,0 (siehe Abbildung 31). Es ergaben sich Schätzer für die Sensitivität von 59,3 % und für die Spezifität von 81 %.

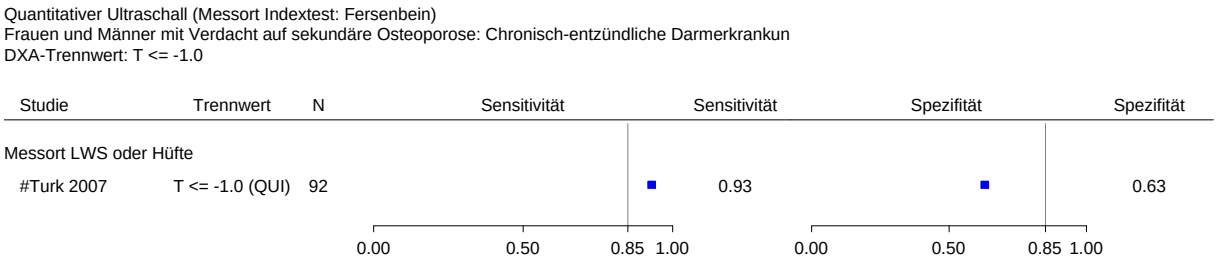


ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 31: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,5)

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0

Abbildung 32 zeigt das Ergebnis von Turk 2007 zum Vergleich der Ultraschallmessung am Fersenbein und der zentralen DXA mit einem Trennwert von T ≤ -1,0. Dabei lag der Punktschätzer für die Sensitivität bei 93 % und der für die Spezifität nur bei 63 %.

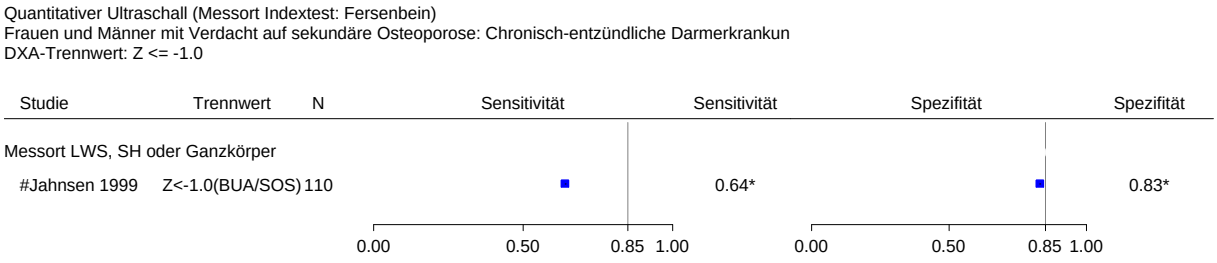


ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 32: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,5)

Trennwert der zentralen DXA: Z ≤ -1,0

Abbildung 33 zeigt die Ergebnisse der Ultraschallmessung im Vergleich zum Trennwert der zentralen DXA von Z ≤ -1,0, der jeweils auf die altersabhängigen Mittelwerte fokussiert (Jahnsen 1999).



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 33: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: Z ≤ -1,0)

Die individuellen Knochendichtewerte durch die zentrale DXA wurden an 3 Messorten (Schenkelhals, LWS, Ganzkörper) erhoben. Da auch der Ganzkörper als Messbereich für die DXA herangezogen wurde, bildete diese Studie eine Ausnahme und die Vergleichbarkeit ihrer Ergebnisse gilt entsprechend als eingeschränkt. Der Punktschätzer für die Sensitivität lag bei 64 % und für die Spezifität bei 83 %.

5.4.3.3.5 Mukoviszidose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

In der einzigen hierzu vorliegenden Studie Flohr 2002 wurde das Ultraschallverfahren für den kombinierten Parameter SI untersucht. Der Punktschätzer für die Sensitivität lag bei 57 % und der für die Spezifität bei 89 % (siehe Abbildung 34).

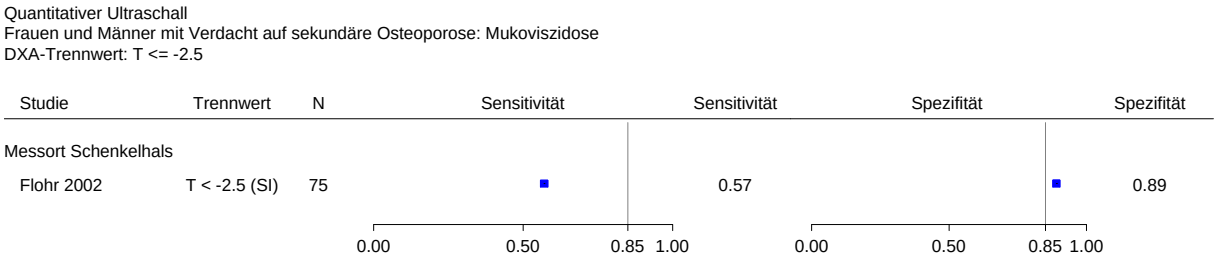
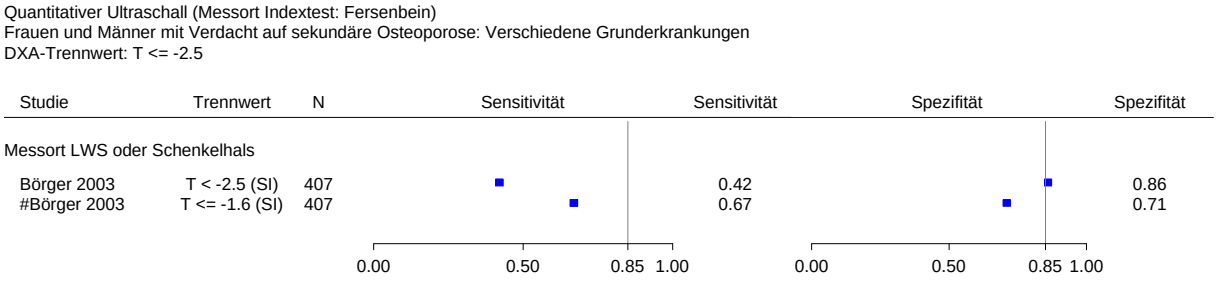


Abbildung 34: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Mukoviszidose) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

5.4.3.3.6 Verschiedene Grunderkrankungen

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Börger 2003 untersuchte die diagnostische Güte des Ultraschallverfahrens am Fersenbein für den Kombinationsparameter SI. Der hierfür als optimal berichtete Trennwert (T ≤ -1,64) lieferte Punktschätzer für die Sensitivität von 67 % und für die Spezifität von 71 % (siehe Abbildung 35).



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 35: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (verschiedene Grunderkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Zusammenfassung für die sekundären Osteoporoseformen

Insgesamt wird für die Studien, die Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose eingeschlossen haben, von metaanalytischen Zusammenfassungen abgesehen, da die Punktschätzer beider Gütekriterien in keiner Studie die definierte Schwelle von 85 % erreichten. Zudem lag aufgrund klinischer und insbesondere technischer Unterschiede in den Studien eine starke Heterogenität vor.

Zusammenfassend erfüllen die quantitativen Ultraschallverfahren die Mindestanforderung bei Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose nicht.

5.4.3.4 Zusammenfassung der Studien zur Testgüte von quantitativen Ultraschallmessungen im Vergleich zur zentralen DXA

Insgesamt wurden 39 Studien eingeschlossen, die die diagnostische Güte von Ultraschallverfahren im Vergleich zum Goldstandard, der zentralen DXA, untersuchten. Eine Studie untersuchte ausschließlich Männer, 26 Studien ausschließlich Frauen jeweils mit Verdacht auf primäre Osteoporose. Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose wurden in 12 Studien betrachtet. Letztere bezogen sich auf folgende 6 Indikationsbereiche: Zustand nach Organtransplantation (4 Studien), Hämodialyse (eine Studie), rheumatische Erkrankungen (2 Studien), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (3 Studien), Mukoviszidose (1 eine Studie), verschiedene Grunderkrankungen (1 Studie). Drei der hier betrachteten Studien werden auch im Rahmen der Bewertung der Risikoscores und 5 der Studien im Rahmen der Bewertung „sonstiger Verfahren“ herangezogen.

Es wurden ausschließlich Studien herangezogen, die als Referenz den Goldstandard einsetzten, da sich in Teilziel 1a oder 1b für kein anderes Verfahren ein Nutzen ableiten ließ.

Unter den eingeschlossenen Studien war nicht nur innerhalb der Populationen eine erhebliche klinische Heterogenität festzustellen, sondern auch bei der Durchführung der Indexverfahren vor allem eine technische Heterogenität. So unterschieden sich die Studienpopulationen in der Art ihrer Rekrutierung und hinsichtlich ihres Alters. Letzteres wurde besonders hinsichtlich der primären Osteoporose bei den ca. 8000 eingeschlossenen Frauen auffällig – hier lag das mittlere Alter der zwischen 42,1 und 72,6 Jahren. Selektionskriterien, standardisierte Knochendichtewerte und andere Charakteristika wurden in unterschiedlicher Ausführlichkeit beschrieben, sodass ein Vergleich der Populationen nur eingeschränkt möglich ist. In den Studien kam eine große Anzahl verschiedener Geräte, Messorte bzw. -parameter und auch Referenzkollektive zum Einsatz. Außerdem untersuchten die Studien unterschiedliche Trennwerte.

Insgesamt wurde nur für 8 Studien das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. In der Hauptsache lag dies daran, dass es sich bei den berichteten Trennwerten zum Großteil um ausgewählte Ergebnisse aus ROC-Analysen handelte und / oder die analysierten Trennwerte

nicht vorab festgelegt waren. Somit konnte eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. In einigen Fällen fehlten Angaben zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen, sodass der Einfluss fehlender Werte auf das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt werden konnte.

Der überwiegende Teil der Auswertungen bezog sich auf die Parameter BUA oder SOS am Fersenbein. Die Angaben bezüglich der diagnostischen Güte waren sehr unterschiedlich. Bis auf wenige Ausnahmen war den Punktschätzern für Sensitivität und Spezifität bereits zu entnehmen, dass die untere Grenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls die Schwelle von 85 % nicht erreichte. In 3 Studien lagen die Schätzwerte zum Teil nur knapp unterhalb der Schwelle von 85 %, daher wurden hier 95 %-Konfidenzintervalle selbst berechnet; diese lagen dann allerdings jeweils unterhalb der Schwelle von 85 %.

Auf metaanalytische Zusammenfassungen wurde verzichtet, da keine Studie eine ausreichende Testgüte zeigte. Zudem war die Datenlage sehr heterogen.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der Studien, dass für keine der untersuchten Populationen der quantitative Ultraschall die Mindestanforderung an einen Indextest im Vergleich zum Goldstandard, der zentralen DXA, erfüllt. Dies bedeutet, dass für keines der Verfahren davon ausgegangen werden kann, dass ein Indextest ausreichend gut ist, um dieselben Personen wie der Goldstandard zu identifizieren.

5.4.4 Resultierender Studienpool zu Risikoscores

Tabelle 40 zeigt die über die systematischen Literaturrecherchen identifizierten relevanten 36 Studien, die in 39 Publikationen beschrieben wurden. Ihre Darstellung erfolgt innerhalb der jeweiligen Untersuchungspopulation in alphabetischer Ordnung.

Tabelle 40: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studienpool

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Machado 2009[a]	Machado P et al. Osteoporos Int: [Epub ahead of print].	[200]	ja
Shepherd 2007	Shepherd AJ et al. Ann Fam Med 2007; 5(6): 540-546.	[201]	ja
Verdijk 2009[b]	Verdijk NA et al. Br J Gen Prac 2009; 59(561): 256-260.	[202]	ja
Zimering 2007[c]	Zimering MB et al. J Clin Densitom 2007; 10(3): 289-297.	[203]	ja
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Ayers 2000[d]	Ayers M et al. J Bone Miner Res 2000; 15(9): 1850-1855.	[158]	ja
Cadarette 1999	Cadarette SM et al. Osteoporos Int 1999; 10(1): 85-90.	[204]	ja
Cadarette 2000	Cadarette SM et al. CMAJ 2000; 162(9): 1289-1294.	[205]	ja
Cadarette 2001	Cadarette SM et al. JAMA 2001; 286(1): 57-63.	[206]	ja
Cadarette 2004	Cadarette SM et al. Osteoporos Int 2004; 15(5): 361-366.	[207]	ja
Cass 2006	Cass AR et al. J Gen Intern Med 2006; 21(6): 630-635.	[208]	ja
Cook 2005[e]	Cook RB et al. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1565-1575.	[51]	ja
Delialioğlu 2009	Delialioğlu SÜ et al. Osteoporoz Dünyasindan 2009; 15(1): 21-25.	[209]	ja
Gasser 2005[f]	Gasser KM et al. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1353-1362.	[210]	ja
Gnudi 2005	Gnudi S et al. J Clin Densitom 2005; 8(2): 199-205.	[211]	ja
Goemaere 1999	Goemaere S et al. Calcif Tissue Int 1999; 65(5): 354-358.	[212]	ja
Gourlay 2005	Gourlay ML et al. Osteoporos Int 2005; 16(8): 921-927. Richy F et al. QJM 2004; 97(1): 39-46. Sedrine WB et al. Bone 2001; 29(4): 374-380.	[213] [214] [215]	ja
Gourlay 2008[g]	Gourlay ML et al. Osteoporos Int 2008; 19(8): 1175-1183.	[216]	ja
Karkucak 2008[h]	Karkucak M et al. Rheumatol Int 2008; 28(9): 825-830.	[217]	ja
Lydick 1998[i]	Lydick E et al. Am J Manag Care 1998; 40(1): 37-48.	[218]	ja
Machado 2008[j]	Machado P et al. Acta Reumatol 2008; 33(3): 314-328.	[219]	ja
Martinez-Aguila 2007	Martinez-Aguilá D et al. J Rheumatol 2007; 34(6): 1307-1312.	[220]	ja
Mauck 2005	Mauck KF et al. Arch Intern Med 2005; 165(5): 530-536.	[221]	ja
Michaëlsson 1996	Michaëlsson K et al. Osteoporos Int 1996; 6(2): 120-126.	[222]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studienpool (Fortsetzung)

Studienname	Zugeordnete Referenz	Ref.	In Bewertung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Nguyen 2004	Nguyen TV et al. Osteoporos Int 2004; 15(1): 49-55.	[223]	ja
Omodei 2008[k]	Omodei U et al. J Clin Densitom 2008; 11(3): 412-416.	[175]	ja
OSTEODENT[l]	Karayianni K et al. Bone 2007; 40(1): 223-229. Verheij JGC et al. Dentomaxillofac Radiol 2009; 38(7): 431-437.	[224] [225]	ja
Richy 2004a[m]	Richy F et al. Mayo Clin Proc 2004; 79(11): 1402-1408.	[226]	ja
Rud 2005	Rud B et al. Osteoporos Int 2005; 16(7): 764-772.	[227]	ja
Russell 2001	Russell AS et al. Scand J Rheumatol 2001; 30(1): 35-39.	[228]	ja
Salaffi 2005	Salaffi F et al. Clin Rheumatol 2005; 24(3): 203-211.	[229]	ja
Sedrine 2002	Sedrine WB et al. Gynecol Endocrinol 2002; 16(3): 245-250.	[230]	ja
Ungar 2000	Ungar WJ et al. J Clin Densitom 2000; 3(3):269-280.	[231]	ja
Verdijk 2009[b]	Verdijk NA et al. Br J Gen Prac 2009; 59(561): 256-260.	[202]	ja
Von Mühlen 1999	Von Mühlen D et al. Osteoporos Int 1999; 10(1): 79-84.	[232]	ja
Yaraman 2003	Yaraman N et al. J Rheum Med Rehab 2003; 14(1): 2-8.	[233]	ja
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
Haugeberg 2002	Haugeberg G et al. Ann Rheum Dis 2002; 61(12): 1085-1089.	[234]	ja
Nolla 2001	Nolla JM et al. Ann Rheum Dis 2001; 60(8): 799-801.	[235]	ja

a: Subgruppenuntersuchung von ausschließlich Männern über 50 Jahre der Ursprungskohorte (N = 1706).
b: In diese Studie wurden sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen. Die Auswertungen erfolgten geschlechtsspezifisch und wurden ebenso für die Gesamtstichprobe berichtet. Für den vorliegenden Bericht wurden nur die geschlechtsspezifischen Auswertungen berücksichtigt.
c: Es wurden nur die Daten der kaukasischen Subgruppe extrahiert.
d: Auch für quantitative Ultraschallverfahren (siehe Abschnitt 5.4.1) und die Kombination Ultraschall + SCORE („sonstige Verfahren“, siehe Abschnitt 5.4.7) eingeschlossen.
e: Auch für Ultraschallverfahren eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.4.1).
f: Auch für Röntgenaufnahmen eingeschlossen („sonstige Verfahren“, siehe Abschnitt 5.4.7).
g: In der Untersuchung wurden 3 verschiedene Risikoscores (OST, ORAI, SCORE) analysiert. Die Ergebnisse sind allerdings nur für OST extrahier- bzw. generierbar (aufgrund fehlender Prävalenzangaben und unterschiedlicher Fallzahlen).
h: Altersstratifizierte Auswertungen der Studie konnten nicht in die vorliegende Bewertung eingehen, da aufgrund fehlender Angaben zur Prävalenz die entsprechenden 4-Felder-Tafeln nicht erstellt werden konnten.
i: Es wurden ausschließlich die Daten der Entwicklungskohorte extrahiert, da für die Validierungskohorte die Angaben zur Prävalenz fehlten und somit eine 4-Felder-Tafel nicht zu generieren war.
j: Subgruppenuntersuchung von ausschließlich postmenopausalen Frauen der Ursprungskohorte (N = 1672).
k: Auch für die Kombination Ultraschall + Risikoscore („sonstige Verfahren“, siehe Abschnitt 5.4.7) und für Ultraschallverfahren (siehe Abschnitt 5.4.1) eingeschlossen.
l: Auch für Panoramaaufnahme des Kiefers + OSIRIS eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.4.7).
m: Es wurden ausschließlich Daten der Entwicklungskohorte extrahiert, da für die Validierungskohorte der Goldstandard DXA nicht eingesetzt wurde.

5.4.5 Charakteristika der bewerteten Studien zu Risikoscores

5.4.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden werden die Studien beschrieben und ein Überblick zu Studiencharakteristika, Studienpopulationen, zum Referenz- und zum Indextest sowie zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen gegeben. In Tabelle 41 finden sich detaillierte Angaben zu Studiencharakteristika und in Tabelle 42 ist ausführlich dargestellt, welche Risikoscores in den Studien eingesetzt wurden. In Anhang B sind alle Details zu den Patientencharakteristika (Tabelle 74), zum Referenztest (Tabelle 75) und zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Tabelle 76) dargestellt. Die in den Studien eingesetzten Risikoscores sind ausführlich in Anhang J beschrieben.

Die 36 Studien konnten folgenden Populationen zugeordnet werden:

- Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (4 Studien),
- Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (31 Studien, inkl. einer Mehrfachnennung),
- Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (2 Studien).

Eine dieser Studien untersuchte sowohl Männer als auch Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Verdijk 2009), sodass es in der obigen Auflistung zu einer Mehrfachnennung kommt, da die Studie für beide Populationen getrennt dargestellt wurde.

Insgesamt untersuchten die Studien 23 verschiedene Risikoscores mit ihrerseits wiederum unterschiedlichen Trennwerten. Auch der Einsatz des Referenztests unterschied sich in den Studien hinsichtlich der verwendeten Geräte, der Referenzkollektive zu Ableitung der T-Scores und der Messorte. Ein- und Ausschlusskriterien waren häufig nur knapp oder gar nicht beschrieben, wobei nur selten darauf hingewiesen wurde, dass explizit keine Selektionskriterien definiert wurden.

5.4.5.1.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Vier Studien, 2 davon aus den USA (Shepherd 2007, Zimering 2007), eine aus Portugal (Machado 2009) und eine aus den Niederlanden (Verdijk 2009) präsentierten Daten zu männlichen Kohorten. Machado 2009 zog eine bevölkerungsbezogene Stichprobe heran und Shepherd 2007 wertete Daten der bevölkerungsbezogenen NHANES-III-Kohorte aus. Verdijk 2009 und Zimering 2007 rekrutierten hingegen klinische Studienpopulationen der primärärztlichen Versorgung.

In den Studien wurden unterschiedliche Risikoscores untersucht. Machado 2009 untersuchte u. a. das *Osteoporosis Self-Assessment Tool* (OST) und wendete dabei unterschiedliche Arten der Berechnung bzw. des Rundens an. Des Weiteren wurde in dieser Studie das

Gewichtskriterium überprüft. Shepherd 2007 entwickelte und validierte den *Male Osteoporosis Risk Estimation Score* (MORES) zur Identifikation von Männern mit einem hohen Osteoporose- und / oder Hüftfrakturrisiko, die von einer DXA-Messung profitieren würden. Verdijk 2009 untersuchte einen Risikoscore gemäß der niederländischen Leitlinie von Elders et al. 2005. Zimering 2007 analysierte die *Male Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation* (Mscore), eine Modifikation dieses Scores, den $Mscore_{Alter\text{-}Gewicht}$ sowie, ebenso wie Machado 2009, das *Osteoporosis Self-Assessment Tool* (OST).

Die Kohorten bei Shepherd 2007 waren deutlich größer (Entwicklungskohorte: N = 1497, Validierungskohorte: N = 1498) als bei den anderen 3 Studien, die zwischen 65 und 202 Männer einschlossen.

Das mittlere Alter lag in den Studien zwischen 63,8 (Machado 2009) und 71,7 Jahren (Verdijk 2009). Nur Machado 2009 berichtete Angaben zu Knochendichteausgangswerten, die je nach Messort auf eine leicht erniedrigte Knochendichte hinwiesen. Der Raucheranteil bei Shepherd 2007 war mit 82 % auffällig hoch und die Prävalenz von Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, COPD) lag aufgrund der Rekrutierung erwartungsgemäß über den in der Normalbevölkerung zu erwartenden Werten.

Ein- und Ausschlusskriterien gingen über die Festlegung von Grenzen für das Einschlussalter sowie die Knochendichte beeinflussende Medikationen und / oder Erkrankungen kaum hinaus. Verdijk 2009 legte das Einschlussalter der Männer auf mindestens 65 Jahre fest, während die anderen Studien auch etwas jüngere Männer einschlossen. Darüber hinaus wurden aus dieser Studie Personen ausgeschlossen, bei denen bereits eine Osteoporose diagnostiziert worden war.

Die Durchführung des Referenztests mit zentraler DXA erfolgte in allen Studien mit Geräten der Firma Hologic. Während von 3 Studien jeweils die NHANES-III-Kohorte als Referenzkollektiv herangezogen wurde, fehlte bei Shepherd 2007 die Angabe hierzu. Qualitätssicherungsmaßnahmen, täglich ausgeführt, wurden nur von Shepherd 2007 und Zimering 2007 erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben. Angaben zur Präzision der Referenzmessung fehlten auch in diesen beiden Studien.

5.4.5.1.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Von den insgesamt 31 eingeschlossenen Studien, die, mit Ausnahme von Verdijk 2009 ausschließlich weibliche Populationen untersuchten, wurden 12 Studien in den USA oder in Kanada, eine Studie in Australien und 18 Studien in Europa (Schweiz, Belgien, Niederlande, Großbritannien, Dänemark, Schweden, Italien, Spanien, Türkei, Portugal, Griechenland) durchgeführt. Die Rekrutierung in 19 Studien erfolgte aus der klinischen bzw. hausärztlichen Routineversorgung heraus. Ausnahmen bildeten 4 Studien, in denen die Probandinnen bevölkerungsbezogen rekrutiert wurden (Ayers 2000, Machado 2008, Michaëlsson 1996, Richy 2004a), mittels einer Sekundäranalyse von Daten eines Universitätskrankenhauses

(Sedrine 2002) sowie mittels 7 Sekundäranalysen der Baselinedaten von großen prospektiven populationsbezogenen Kohortenstudien: Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) (Cadarette 1999, Cadarette 2000, Cadarette 2001), Study of Osteoporosis Fractures (Gourlay 2008), Rochester Epidemiology Project (Mauck 2005), Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES) (Ngyuen 2004) und Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) (Rud 2005). Im folgenden Absatz werden die Ursprungskohorten kurz beschrieben; Details zu DOES siehe Abschnitt 5.5.2 (Teilziel 4). Anmerkung: Fünf der Studien haben neben der Überprüfung von Risikoscores auch andere Verfahren (QUS oder sonstige Verfahren) als Indextests untersucht und wurden deshalb auch an anderer Stelle in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Während Cook 2005, Ayers 2000 und Omodei 2008 auch den Ultraschall untersuchten (siehe Abschnitt 5.4.1), Ayers 2000 und Omodei 2008 außerdem jeweils eine Kombination aus Ultraschall + Risikoscore analysierten, betrachtete Gasser 2005 auch die RA und innerhalb des OSTEODENT-Projektes wurde die Panoramaaufnahme des Kiefers sowohl allein als auch in Kombination mit dem Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) untersucht (siehe jeweils Abschnitt 5.4.7).

CaMos war eine prospektive bevölkerungsbezogene multizentrische kanadische Kohortenstudie, die 5 Jahre dauerte und den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren für Osteoporose, Knochendichtemessungen und Frakturen untersuchte. Es wurde eine zufällige Stichprobe anhand von Telefonbucheinträgen gezogen. Die Personen wurden telefonisch kontaktiert und zu einem professionellen Interview sowie zur Knochendichtemessung eingeladen. Die Rekrutierung und die Erhebung der Ausgangsdaten, die in allen 9 Zentren gleichartig durchgeführt wurden, dauerte von Januar 1996 bis September 1997. Für Cadarette 2000 wurden Daten von nur 3 Zentren herangezogen, für Cadarette 2001 6 Zentren. Für Cadarette 1999 fehlte eine diesbezügliche Angabe. Für weitere Ein- und Ausschlusskriterien zu den Sekundäranalysen siehe unten.

Das Rochester Epidemiology Project ist ebenfalls eine prospektive populationsbezogene Kohortenstudie an postmenopausalen Frauen der Stadt Rochester in den USA. Die Studie wurde angelegt, um die Prävalenz von Osteoporose zu erheben, die Rolle von Risikofaktoren zu klären und ihre Outcomes zu erfassen. Für die vorliegende Sekundäranalyse wurden die Frauen einbezogen, die sowohl 1990 als auch 1991 untersucht wurden. Von den 938 Frauen wurden 126 Frauen ausgeschlossen (Selektionskriterien siehe Tabelle 41).

In DOPS, einer multizentrischen (4 Zentren), auf 20 Jahre angelegten prospektiven Studie, sollte der Effekt einer Hormonersatztherapie zur Prävention von osteoporosetypischen Frakturen untersucht werden. Die Rekrutierung begann 1990. Sie erfolgte über direkte Anschreiben einer zufälligen Stichprobe von Frauen der Allgemeinbevölkerung. Die Untersuchung der Hormonersatztherapie wurde aufgrund der Ergebnisse der Women's Health Initiative Study gestoppt. Zur weiteren Rekrutierung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien siehe unten. In der Publikation von Rud et al. 2005 wird die Auswertung der Baselinedaten präsentiert.

Insgesamt wurden für weibliche Populationen 19 verschiedene Risikoscores bzw. diagnostische Kriterienkataloge für Frauen untersucht, die im Detail in Tabelle 42 dargestellt sind.

In 24 Studien handelte es sich bei der Untersuchungspopulation ausschließlich um postmenopausale Frauen. Die größte Population (N = 7617) wurde von Gourlay 2008 untersucht. Yaraman 2003 beschrieb die kleinste Stichprobe; hierbei handelte es sich um 60 postmenopausale Frauen.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Frauen lag in den meisten Studien bei etwa 55 bis 67 Jahren. Ngyuen 2004, Mauck 2005 und Von Mühlen 1999 schlossen allerdings etwas ältere Frauen ein, wobei die ältesten Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 72,5 Jahren in die Studie Von Mühlen 1999 rekrutiert wurden. Rud 2005 untersuchte Frauen, die im Mittel erst 50,5 Jahre alt waren. Nur in 7 Studien (Ayers 2000, Gnudi 2005, Goemaere 1999, Machado 2008, Martinez-Aguilá 2007, Omodei 2008, Ungar 2000) wurden mittlere Knochendichteausgangswerte, ausgedrückt als T- oder Z-Scores, berichtet. Diese wiesen, wie für die Altersgruppe zu erwarten, auf eine erniedrigte Knochendichte hin. Drei Studien enthielten zur Verteilung möglicher Risikofaktoren für Osteoporose keine Angaben (Russell 2001, Salaffi 2005, OSTEODENT).

Bis auf 5 Ausnahmen (Cook 2005, Gnudi 2005, Machado 2008, Michaëlsson 1996, Omodei 2008) wurde jeweils das Alter der Probandinnen als Einschlusskriterium definiert, das zumeist bei über 45 Jahren liegen sollte. Zusätzlich wurden mehrheitlich der menopausale Status und die Vollständigkeit der auszuwertenden Datensätze als Einschlusskriterien festgelegt. Ein häufiges Ausschlusskriterium waren die Knochendichte beeinflussende Krankheiten und / oder Medikationen. In 4 Studien (Cook 2005, Machado 2008, Michaëlsson 1996, Russell 2001) sollte eine möglichst unselektierte weibliche Population untersucht werden, deswegen wurden a prioir keine Ausschlusskriterien definiert.

Die Durchführung des Referenztests unterschied sich zwischen den Studien hinsichtlich der eingesetzten Gerätetypen, der Messorte, der herangezogenen Referenzpopulationen und der Angaben zur Qualitätssicherung. Der Referenztest wurde insgesamt an den 3 Lokalisationen Hüfte, Schenkelhals und LWS vorgenommen. In 24 Studien fand eine gleichzeitige Erhebung an mehreren Messorten statt. In 17 der eingeschlossenen Studien war zur Diagnosestellung einer erniedrigten Knochendichte oder Osteoporose (gemäß WHO-Kriterien) ein auffälliges Ergebnis an mindestens einem Messort ausreichend. Elf Studien präsentierten Auswertungen für Einzelmessorte. Zur Generierung von T-Scores wurden in 19 Studien Herstellerangaben und in 9 Studien eigene Referenzpopulationen herangezogen. Für 3 Studien fehlten Angaben zur Referenzpopulation. Angaben zu durchgeführten Qualitätssicherungsmaßnahmen fehlten in 15 Studien gänzlich. Zwei Studien (Cadarette 2001, Ungar 2000) enthielten einen entsprechenden Referenzverweis und in 5 weiteren Studien (Ayers 2000, Gourlay 2005,

Lydick 1998, Martinez-Aguilá 2007, Michaëlsson 1996) war die Beschreibung nur wenig aussagekräftig.

5.4.5.1.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Rheumatische Erkrankungen

Hierzu konnten eine norwegische und eine spanische Studie eingeschlossen werden, die an einem Kollektiv mit rheumatoider Arthritis durchgeführt wurden (Haugeberg 2002, Nolla 2001). Während Haugeberg 2002 aus Registerdaten eine Follow-up-Stichprobe rekrutierte und Frauen und Männer einschloss, waren es bei Nolla 2001 ausschließlich postmenopausale Frauen aus der Routineversorgung eines Universitätskrankenhauses.

In beiden Studien wurden als Indextest die klinischen Risikofaktoren nach Lems und Dijkmans untersucht (siehe Anhang J). Dieser wurde speziell für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt.

Die 287 Personen bei Haugeberg 2002 waren mit einem mittleren Alter von 57,6 Jahren (Subgruppe Frauen: 56,8 Jahre) etwas jünger als die 128 Frauen bei Nolla 2001 mit einem mittleren Alter von 61,3 Jahren. Die berichteten mittleren T-Scores deuteten zwar in beiden Studien auf eine etwas erniedrigte Knochendichte hin, die gemäß WHO-Kriterien allerdings nicht als osteoporotisch gilt. Allerdings war sie im Mittel bei Nolla 2001 niedriger als bei Haugeberg 2002. An relevanten Risikofaktoren wurde die Einnahme von Kortikosteroiden (85 % der Personen bei Nolla 2001, 44 % bei Haugeberg 2002) berichtet.

Nolla 2001 schloss Frauen mit einer täglichen Prednisolongabe von mehr als 7,5 mg sowie mit Erkrankungen, die Auswirkungen auf die Knochendichte haben, aus.

Die Durchführung des Referenztests erfolgte in beiden Studien standardmäßig an der linken Hüfte (Schenkelhals) und der LWS (L2-L4), allerdings mit unterschiedlichen Geräten. Zur Ableitung von T-Scores wurden in beiden Untersuchungen jeweils eigene Referenzpopulationen herangezogen. Für beide Studien wurden Angaben zur Qualitätssicherung gemacht.

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Machado 2009	Coimbra, Portugal	populationsbezogene Zufallsstichprobe, Einladung zur Teilnahme per Post	202 Männer aus dem Einzugsgebiet	Alter ≥ 50 Jahre	Es wurden explizit keine Ausschlusskriterien festgelegt.
Shepherd 2007	Galveston, Texas, USA	Populationsbezogene Stichprobe (NHANES-III); Sekundäranalyse	Entwicklungskohorte: 1497 Männer der Zivilbevölkerung Validierungskohorte: 1498 Männer der Zivilbevölkerung	Alter: > 50 Jahre valider DXA-Befund	n. g.[b]
Verdijk 2009	n. g., Niederlande	Routineversorgung / Hausarztpraxis	65 Männer aus dem Einzugsgebiet	Alter: 65-85 Jahre	Diagnose Osteoporose Tödliche Erkrankungen
Zimering 2007	Lyons, New Jersey, USA	zumeist: Personen einer Warteliste / Allgemeinmedizinische, Endokrinologische und Osteoporoseeinheit des Veteranenzentrums	Validierungskohorte: 197 männliche Veteranen aus dem Einzugsgebiet[c]	Alter: > 40 Jahre	bilaterale Hüftprothesen rheumatoide Arthritis Demenz psychiatrische Störungen[d]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Ayers 2000	Massachusetts, USA	per öffentliche Zeitungsanzeige / Universitätskrankenhaus, Orthopädisches Zentrum	312 postmenopausale Frauen	Alter: ≥ 50 Jahre postmenopausal	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Cadarette 1999	Toronto, Kanada	Teilpopulation der CaMos-Kohorte (Ursprungskohorte); Sekundäranalyse / monozentrisch: Kooperationszentrum der populationsbezogenen CaMos-Kohortenstudie	398 postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet	Alter: ≥ 45 Jahre Wohnort ≤ 50 km um Toronto DXA-Messwerte[e] vorliegend	fehlende Daten zur Kalkulation der Scores
Cadarette 2000	Ontario, Kanada (Kingston, Toronto, Hamilton)	Teilpopulation der CaMos-Kohorte (Ursprungskohorte), Sekundäranalyse / multizentrisch: 3 Kooperationszentren der populationsbezogenen CaMos-Kohortenstudie	Entwicklungskohorte: 926 Frauen aus dem Einzugsgebiet Validierungskohorte: 450 Frauen aus dem Einzugsgebiet	Alter: ≥ 45 Jahre kognitive Funktionstüchtigkeit[f] DXA-Messwerte[e] vorliegend Wohnort ≤ 50 km der Studienzentren	vorbestehende Diagnose einer Osteoporose die Knochendichte beeinflussende Medikation[g] (außer: ovariale Hormone)
Cadarette 2001	Calgary, Halifax, Quebec, Saskatoon, St. Johns, Vancouver, Kanada	Teilpopulation der CaMos-Kohorte (Ursprungskohorte) / multizentrisch: 6 Kooperationszentren der populationsbezogenen CaMos-Kohortenstudie	2365 menopausale Frauen	Alter: ≥ 45 Jahre menopausal DXA-Messwerte[h] vorliegend	vorbestehende Diagnose einer Osteoporose Verdacht auf Vorliegen einer sekundären Osteoporose Hormonersatztherapie: < 5 Jahre

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Cadarette 2004	Toronto, Kanada	prospektiv: Universitätskrankenhaus, ambulante Poliklinik retrospektiv: 2 beteiligte Hausarztpraxen	644 Frauen[i] (140 durch prospektive Rekrutierung, 504 durch retrospektive Rekrutierung)	Alter: ≥ 45 Jahre für die retrospektive Rekrutierung zusätzlich: dokumentierte DXA-Messwerte[j]	bestehende Vorfrakturen, Verdacht auf Vorliegen einer sekundären Osteoporose[k] die Knochendichte beeinflussende Medikation (außer: Hormone)
Cass 2006	Galveston, Texas, USA	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, allgemeinmedizinische Klinik	64 postmenopausale Frauen[l]	Alter: ≥ 45 Jahre	vorbestehende Diagnose einer Osteoporose Knochenerkrankungen[m] Überschreitung des Maximalgewichts für den DXA-Scanner die Knochendichte beeinflussende Medikation[n]
Cook 2005	Swindon, England	Überweisung zur DXA aufgrund mindestens eines vorliegenden Risikofaktors für Osteoporose durch die zuständigen Hausärzte oder beteiligte Kliniken	208 postmenopausale Frauen	postmenopausal[o]	Es wurden explizit keine Ausschlusskriterien festgelegt
Delialioğlu 2009	Ankara, Türkei	Routineversorgung / Poliklinik	98 postmenopausale Frauen	Alter ≥ 45 Jahre	Diagnose Osteoporose die Knochendichte beeinflussende Erkrankungen[p] Hormonersatztherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Gasser 2005	Bern, Schweiz	90 beteiligte Hausarztpraxen / Universitätskrankenhaus, Poliklinik	415 postmenopausale Frauen	Alter: > 45 Jahre postmenopausal vorliegender Risikofaktor[q]	n. g.
Gnudi 2005	Bologna, Italien	Routineversorgung, Überweisung zur DXA	Entwicklungskohorte: 709 postmenopausale Frauen Validierungskohorte: 478 postmenopausale Frauen	wohnhaft im Einzugsgebiet postmenopausal	Langzeitimmobilisation, rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Hyperthyroidismus, Leber-, Nieren- und / oder Lungenerkrankungen, bösartige Tumore, die Knochendichte beeinflussende Medikation[r]
Goemaere 1999	Gent und Lüttich, Belgien	Routineversorgung der beteiligten Hausärzte / 2 beteiligte universitäre Studienzentren	300 postmenopausale Frauen[s]	Alter: 50-80 Jahre	vorbestehende Osteoporosebehandlung
Gourlay 2005	Lüttich, Belgien	retrospektiv: Sekundärdaten des ambulanten Osteoporose-zentrums der Universität (eigenständige Überwei-sung oder durch den zuständigen Hausarzt)	4035 postmenopausale Frauen	Alter: 45-96 Jahre postmenopausal vollständige Daten zur SCORE-Ermittlung[t]	Paget'sche Erkrankung, fortgeschrittene Arthrose

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Gourlay 2008	Baltimore (Maryland), Minneapolis (Minnesota), Monongahela Valley (Pennsylvania), Portland (Oregon), USA	Teilpopulation der SOF-Kohorte (= Ursprungskohorte); Sekundäranalyse / multizentrisch: 4 Zentren der populationsbezogenen SOF-Studie	7617 ambulante Frauen	Alter: ≥ 65 Jahre technisch adäquat durchgeführte Knochendichtemessungen vollständige Daten	beidseitiger Hüftgelenkersatz
Karkucak 2008	Karadeniz, Türkei	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus	177 postmenopausale Frauen	Alter > 45 Jahre Verdacht auf Osteoporose postmenopausal[u]	die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen[v]
Lydick 1998	Pennsylvania, USA	106 beteiligte Kooperationseinrichtungen[w] / n. g.	1424 postmenopausale Frauen	Alter: > 45 Jahre postmenopausal[x]	Traumata Skoliose metabolische Knochenerkrankungen[y] Nierendysfunktion[z] Krebserkrankungen mit Metastasenbildung am Knochen
Machado 2008	Coimbra, Portugal	populationsbezogene Zufallsstichprobe, Einladung zur Teilnahme per Post	588 postmenopausale Frauen	postmenopausal[aa] vollständige DXA-Daten	Es wurden explizit keine Ausschlusskriterien festgelegt.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Martinez-Aguilá 2007	Barcelona, Spanien	per Fragebogen: Überweisung durch den zuständigen Hausarzt / Universitätskrankenhaus, Rheumatologisches Zentrum	665 postmenopausale Frauen	Alter: 40-69 Jahre vollständige Daten	n. g.
Mauck 2005	Rochester, Minnesota, USA	nach Alterskriterien ausgewählte Teilpopulation der populationsbezogenen Rochester-Kohorte (Ursprungskohorte), Sekundäranalyse	202 postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet	Alter: > 45 Jahre postmenopausal	Demenz, Schwangerschaft, Exposition mit Röntgenstrahlen[bb]
Michaëlsson 1996	Uppsala, Schweden	populationsbezogene Zufallsstichprobe, Populationsregister	106[cc] postmenopausale Frauen	n. g.	Es wurden explizit keine Ausschlusskriterien festgelegt.
Nguyen 2004	Dubbo, Australien	Teilpopulation der populationsbezogenen DOES-Kohorte (Ursprungskohorte), Sekundäranalyse	410 postmenopausale Frauen[dd]	Alter: > 60 Jahre weiblich postmenopausal	die Knochendichte beeinflussende Medikation
Omodei 2008	Brescia und Pisa, Italien	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus	224 postmenopausale Frauen	n. g.	die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen[ee]

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
OSTEODENT	Athen, Griechenland Löven, Belgien Malmö, Schweden Manchester, England	Routine- oder klinische Versorgung (Zahnpflege), Personal der zugehörigen universitären Zentren, Rekrutierungsschreiben / multizentrisch	663 Frauen aus den Einzugsgebieten	Alter: 45-70 Jahre	Schwangerschaft Verdacht auf sekundäre Osteoporose primärer Hyperpara-thyroidismus unbehandelte Schild-drüsenüberfunktion Malabsorption Leberschäden Alkoholismus
Richy 2004a	Lüttich, Belgien	öffentliches Osteoporosescreening	407 postmenopausale Frauen[s]	Alter: ≥ 45 Jahre	vorbestehende Diagnose einer Osteoporose, Paget'sche Erkrankung, rheumatoide Arthritis, die Knochendichte beeinflussende Medika-tion (außer: Hormone)

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Rud 2005	n. g., Dänemark	per Fragebogen / Teilpopulation der multizentrischen, populationsbezogenen DOPS-Kohorte (Ursprungskohorte), Sekundäranalyse	2016 peri- oder früh-postmenopausale Frauen	1) Alter: 45-58 Jahre, intakte Gebärmutter, 3-24 Monate seit der letzten Menstruation oder perimenopausale Symptome bzw. Anzeichen[ff] 2) Alter: 45-52 Jahre, vorbestehende Hysterektomie, erhöhtes FSH[ff]	metabolische Knochenerkrankungen[gg], gegenwärtige[hh] Östrogentherapie oder Behandlung mit Kortikosteroiden, thromboembolische Erkrankungen, bösartige Tumore, kürzlich diagnostizierte oder unbehandelte chronische Krankheiten
Russell 2001	Edmonton, Alberta, Kanada	Überweisung durch den zuständigen Hausarzt / ambulant	989 peri- oder postmenopausale Frauen	Alter: > 45 Jahre	trifft nicht zu[ii]
Salaffi 2005	Jesi, Italien	multizentrisch: 7 beteiligte Osteoporose-zentren / ambulant	1522 postmenopausale Frauen	Alter: > 50 Jahre postmenopausal	vorbestehende Diagnose einer Osteoporose, die Knochendichte beeinflussende Medikation[jj]
Sedrine 2002	Liège, Belgien	Sekundäranalyse: Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, ambulante Osteoporose-klinik	1303 postmenopausale Frauen	Alter: 60-80 Jahre menopausal	Frühere oder aktuelle medikamentöse Behandlung[kk] einer Osteoporose

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Ungar 2000	Hamilton, Toronto, Ontario, Quebec, Calgary, Alberta, Kanada	multizentrisch: 20 beteiligte Hausarztpraxen / ambulant	313 postmenopausale Frauen	Alter: 50-70 Jahre ambulante postmenopausale[ll] Frauen jeder Ethnie	Diagnose von bzw. Belege für Knochenerkrankungen[mm], beidseitige Hüftprothesen, Skoliose, „body trauma“[nn], orthopädische Eingriffe, Krebs[oo], Nierendysfunktion[pp], Bisphosphonat, Vitamin D[qq], Therapie zur Prävention oder Behandlung einer Osteoarthritis, Thyroid-Hormon-Therapie oder Thyreotoxikose
Verdijk 2009	n. g., Niederlande	Routineversorgung / Hausarztpraxis	234 Frauen aus dem Einzugsgebiet[rr]	Alter: 50-85 Jahre	Diagnose Osteoporose Tödliche Erkrankungen
Von Mühlen 1999	Rancho Bernado, Kalifornien, USA	ortsgebundene Rekrutierung	1013 postmenopausale Frauen	Alter: 44-98 Jahre postmenopausal	n. g.
Yaraman 2003	Türkei	Überweisung zur Knochendichtemessung / Krankenhaus, Osteoporosezentrum	60 postmenopausale Frauen	Alter: > 45 Jahre[ss]	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose					
Haugeberg 2002	Oslo, Norwegen	RA-Registerdaten, hieraus rekrutierte Follow-up-Stichprobe[tt], Sekundäranalyse	287 Frauen und Männer mit Rheumatoider Arthritis	Alter: 20-70 Jahre rheumatoide Arthritis	n. g.
Nolla 2001	Barcelona, Spanien	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, Rheumatologisches Zentrum	128 postmenopausale Frauen mit rheumatoider Arthritis	Dauer der Erkrankung[uu]: > 1 Jahr postmenopausal: > 1 Jahr	Prednisolonbehandlung: ≥ 7,5 mg pro Tag, die Knochendichte beeinflussende Erkrankungen

CaMos = Canadian Multicentre Osteoporosis Study; DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; DOPS = Danish Osteoporosis Prevention Study; DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; FSH = follikel stimulierendes Hormon; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; SERM = Selektiver Östrogen Rezeptor Modulator ; SOF = Study of Osteoporotic Fractures

a: Unter Ausschlusskriterien werden alle Ausschlusskriterien der Studien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültigen oder selbsterklärenden Kriterien werden die Folgenden gezählt: Sprachbarrieren, Teilnehmer einer Medikamentenstudie, Deformitäten am Messort für die Knochendichtemessung, Einwilligung zur Studienteilnahme, Fähigkeit ein Interview zu führen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit, Durchführbarkeit der DXA.
b: Verweis auf Referenz: National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nh3data.htm.
c: Angabe bezieht sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen, da die Anzahl der eingeschlossenen unklar ist.
d: Psychosen, Depressionen.
e: Für die Messorte Wirbelsäule (L1 bis L4) oder Schenkelhals.
f: Definiert als Mini Mental State Score > 20.
g: Kalzitonin, Bisphosphonat, Fluoride.
h: Für den Messort Schenkelhals.
i: Angaben zur ethnischen Herkunft fehlten. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass es sich um Kaukasier handelt: Die Teilnehmer wurden in Toronto rekrutiert, die untersuchten Trennwerte bezogen sich auf Kaukasier, in der Diskussion bezogen sich die Autoren auf frühere Ergebnisse an kaukasischen Frauen.
j: Ab Januar 1997 vorliegend.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

k: Als bedeutsame Risikofaktoren werden genannt: Eintreten der Menopause vor dem Alter von 45 Jahren, Malabsorptionssyndrome, Schilddrüsenüberfunktion, Langzeittherapie mit Kortikosteroiden.
l: Für die vorliegende Bewertung wurden nur Daten der kaukasischen Frauen (N = 59) extrahiert. Die Gesamtstichprobe hatte einen Umfang von N = 203 (88 Afroamerikaner, 56 Hispanier). Die Ergebnisse wurden sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für die ethnischen Gruppen getrennt berichtet.
m: Paget'sche Erkrankung, Hüftoperationen
n: Z. B. Bisphosphonat, Kalzitonin.
o: Aufgrund natürlicher oder unnatürlicher Ursachen.
p: Metabolische Knochenerkrankungen, Krebserkrankungen, Nieren- und Leberstörungen und / oder endokrine Krankheiten.
q: Hypogonadismus, gastrointestinale Erkrankungen, Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden (> 3 Monate, > 7,5 mg Prednisolon pro Tag), Hysterektomie, Ovariektomie, niedrige tägliche Kalziumzufuhr, positive Familiendisposition, Nikotinmissbrauch (> 10 Zigaretten pro Tag), Substitution mit Thyroidhormonen und / oder potenzielle Manifestationen einer Osteoporose (Frakturen nach Bagatelltraumen oder Reduktion der Körpergröße um mehr als 3,5 cm).
r: Auch Behandlung mit Glukokortikosteroiden und / oder Hormonersatztherapie (auch ehemalige Hormonersatztherapie).
s: Hier handelt es sich um die Anzahl der ausgewerteten Personen. Wie viele Teilnehmer ursprünglich eingeschlossen wurden, ist unklar.
t: Nach Sedrine et al. 2001 [215].
u: Amenorrhö ≥ 6 Monate.
v: Metabolische Erkrankungen, Krebs, Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin > 2,5md/dl), Hüftersatz, Hormontherapie, Einnahme von Vitamin D (>1000 U/Tag, außer Hormonersatztherapie).
w: Akademische und öffentliche Einrichtungen, spezialisiert auf: Familienmedizin, geriatrische und innere Medizin, Endokrinologie, Rheumatologie, Gynäkologie.
x: Amenorrhoisch seit mehr als 6 Monaten.
y: Außer Osteoporose.
z: Serumkreatinin > 2,5 mg/dL.
aa: Alle postmenopausalen Frauen der Ursprungskohorte.
bb: Diese Ausschlusskriterien sind als Selektionskriterien der Ursprungskohorte berichtet worden.
cc: Es wurden zwar insgesamt 175 Frauen zwischen 28 und 74 Jahren in die Studie eingeschlossen, allerdings gingen in die für den vorliegenden Bericht relevante Bewertung ausschließlich 106 postmenopausale Frauen ein.
dd: Es wurden nur für die Validierungskohorte Daten extrahiert, da Angaben von Gütekriterien nur für diese Gruppe berichtet wurden.
ee: Schwere Magen-Darm-Erkrankungen sowie Nierenerkrankungen explizit genannt.
ff: Follikel stimulierendes Hormon (FSH) > 2 SD über dem prämenopausalen Mittelwert.
gg: Inklusive Osteoporose.
hh: Inklusive der letzten 3 Monate.
ii: Unselektierte Stichprobe.
jj: Ovariale Hormone, Kalzitonin, Bisphosphonate, Fluoride
kk Außer Hormonersatztherapie, Einnahme von Kalzium und / oder Vitamin D.
ll: Amenorrhoisch > 1 Jahr
mm: Z. B. Osteoporose, Hyper- oder Hypoparathyroidismus, Paget´sche Erkrankung, Osteomalazie, Osteodystrophie, Osteogenesis imperfecta.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

nn: Dies wurde nicht näher erläutert, es ist davon auszugehen, dass Frakturen gemeint sind.
oo: Mit Metastasenbildung am Knochen.
pp: Serumkreatinin > 150 µmol/L.
qq: ≥ 1000 Einheiten pro Tag.
rr: Ausgewertet wurden 226 Frauen, da für 6 Frauen die Erhebung per DXA fehlte.
ss: Jeweils 30 Probandinnen < 65 Jahren und > 65 Jahre.
tt: Follow-up nach 2 Jahren, Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Werte aufgenommen. Alle Probanden, für die vollständige Datensätze vorlagen wurden in die Analyse eingeschlossen.
uu: rheumatoide Arthritis.

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Machado 2009[c]	OST[d]	Alter, Gewicht	Gegenstand der Untersuchung[e]	kaukasische menopausale Frauen[f]	ja
	OSTA[d]	Alter, Gewicht	Gegenstand der Untersuchung[e]	asiatische Frauen[g]	ja
	Gewichtskriterium	Gewicht	Gegenstand der Untersuchung[h]	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre[i]	ja
Shepherd 2007	MORES	Alter, Gewicht, COPD	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu[j]
Verdijk 2009	Risikoscore entsprechend der niederländischen Leitlinie[k]	Vertebrale Frakturen, Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden	Risikoscore ≥ 4	n. g.	nein
Zimering 2007	Mscore	Alter, Gewicht, bestehende Vorfrakturen, vorbestehendes Emphysem, vorbestehende Magenentfernung	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu[j]
	OST	Alter, Gewicht	OST ≤ 2		ja
			OST ≤ 3		
			OST ≤ 4		
	$Mscore_{Alter\text{-}Gewicht}$	Alter, Gewicht	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu[j]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Ayers 2000	SCORE	Alter, Gewicht, Größe, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie[l]	SCORE ≥ 6	postmenopausale Frauen[m] ≥ 45 Jahre	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Cadarette 1999	SCORE[n]	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	Optimaler Trennwert: SCORE ≥ 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
Cadarette 2000	ORAI[o]	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu[j]	trifft nicht zu[j]
Cadarette 2001	NOF	Gewicht, Frakturen nach Bagatelltrauma im Alter von > 40 Jahren, familiäre Vorgeschichte, aktuelles Rauchen	NOF ≥ 1	postmenopausale Frauen	nein
	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6	postmenopausale Frauen	ja
	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 9	überwiegend kaukasische[p] Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	ABONE	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ABONE ≥ 2	postmenopausale Frauen	nein
	Gewichtskriterium	Gewicht in kg	Gewicht < 70 kg	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre[i]	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Cadarette 2004	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI > 8 niedriges Risiko: < 9 moderates Risiko: 9-17 hohes Risiko: > 17	überwiegend kaukasische[p] Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	OSTVersion 1	Alter, Gewicht[q]	OSTVersion < 2 niedriges Risiko: > 1 moderates Risiko: -3-1 hohes Risiko: < -3	kaukasische postmenopausale Frauen[f, g]	ja
	Gewichtskriterium	Gewicht	Gewicht < 70kg	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre[i]	nein
Cass 2006	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 9	n. g.	ja
	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6	n. g.	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Cook 2005	OST	Alter, Gewicht	OST ≤ 2 sowie Gegenstand der Untersuchung	kaukasische postmenopausale Frauen[f, g]	ja
	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 8 sowie Gegenstand der Untersuchung	überwiegend kaukasische[p] Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	OSIRIS	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, Östrogentherapie	OSIRIS ≤ 2 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen im Alter von 60-80 Jahren	ja
	SOFSURF	Alter, Gewicht, postmenopausale Frakturen, Raucherstatus[r]	SOFSURF ≥ 0 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 65 Jahre (EPIDOS-Kohorte)	ja
	SCORE	Alter, Gewicht, Frakturen rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 8 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	Gewichtskriterium	Gewicht	Gegenstand der Untersuchung	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre[i]	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Delialioğlu 2009	NOF	Alter, Gewicht, Frakturen nach Bagatelltraumata, familiäre Vorgeschichte, Raucherstatus	NOF ≥ 1	n. g.	nein
	OPERA	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, früher Eintritt der Menopause, Einnahme von Kortikosteroiden	OPERA > 2p	postmenopausale Frauen[s]	ja
	OST	Alter, Gewicht	OST < 2	asiatische Frauen[g]	ja
	AMMEB	Alter, Zeitraum (Jahre) nach Eintritt der Menopause, Alter bei Menarche, Body-Mass-Index	AMMEB ≥ 10	postmenopausale Frauen[t]	nein
Gasser 2005	Kostenübernahme-kriterien in der Schweiz zur DXA-Messung[u]	klinisch abgesicherte Osteoporose[v], Frakturen nach Bagatelltrauma, Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden, Hypogonadismus, gastrointestinale Erkrankungen, primärer Hyperparathyroidismus, Osteogenesis imperfecta	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Gnudi 2005	klinische Risikofaktoren (CRF)	T-Score -2,5 (empfohlen): Alter bei Menarche, Gewicht, bestehende Vorfrakturen der Hüfte / des Handgelenks, Anzahl der Jahre seit Menopause, familiäre Vorgeschichte, Hilfe beim Aufstehen aus einer sitzenden Position	n. g.[w]	trifft nicht zu	trifft nicht zu
		T-Score -2,0: Alter, Gewicht, Anzahl der Jahre seit Menopause, familiäre Vorgeschichte, Hilfe beim Aufstehen aus einer sitzenden Position		trifft nicht zu	trifft nicht zu
Goemaere 1999	Selbstausfüllfragebogen („Self-Evaluating Risk Assessment Scale for Postmenopausal Osteoporosis,18 Items“)	derzeitiges Alter, Alter bei Menopause, Gewicht, Größenverlust, bestehende Vorfrakturen, ethnische Herkunft, körperliche Aktivität, familiäre Vorgeschichte, Kortisonbehandlung, vorbestehende Erkrankungen[x], Raucherstatus, Kaffeekonsum, Alkoholkonsum, Sonnenexposition, Milchprodukteverzehr	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Gourlay 2005	OST	Alter, Gewicht	OST < 2[y]	860 asiatische Frauen im Alter von durchschnittlich 62,3 Jahren, 100 % post-menopausal, populations-bezogene Stichprobe[g]	ja
	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 8 sowie Gegenstand der Untersuchung	926 kanadische Frauen im Alter von durchschnittlich 62,8 Jahren, 88 % postmenopausal, 12 % prä- oder perimenopausal	ja
	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6[z] SCORE > 7[aa] sowie Gegenstand der Untersuchung	1279 US-amerikanische Frauen, klinisches Sample[bb]	ja
	OSIRIS	Alter, Gewicht, Vorfrakturen Gourlay 2005 (Fortsetzung), Östrogentherapie	OSIRIS < 1[y]	kaukasische Population aus Belgien[cc]	ja
Gourlay 2008[dd]	OST	Alter, Gewicht	OST ≤ -1 sowie Gegenstand der Untersuchung	asiatische postmenopausale Frauen[g]	ja
Karkucak 2008	SCORE[ee]	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 5, 6, 7, 8	postmenopausale Frauen[ff]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Lydick 1998[gg]	SCORE	Alter, Gewicht, rheumatoide Arthritis, Vorfrakturen, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu[j]
Machado 2008	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 9 sowie Gegenstand der Untersuchung	überwiegend kaukasische Frauen[hh]	ja
	ABONE	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ABONE ≥ 2 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen	nein
	Gewichtskriterium	Gewicht	BWC < 70 kg sowie Gegenstand der Untersuchung	175 schwedische Frauen, 28-74 Jahre[i]	nein
	OST[d]	Alter, Gewicht	OST < 2 sowie Gegenstand der Untersuchung	kaukasische postmenopausale Frauen[f]	ja
	OSTA[d]	Alter, Gewicht	OST < 2 sowie Gegenstand der Untersuchung	asiatische Frauen[g]	ja
Martinez-Aguilá 2007	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 9	überwiegend kaukasische[p] Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	OST	Alter, Gewicht	OST ≤ 1	kaukasische postmenopausale Frauen[f, g]	ja
	OSIRIS	Alter, Gewicht, Östrogentherapie, bestehende Vorfrakturen	OSIRIS ≤ 1	kaukasische Population aus Belgien[cc]	ja
	Gewichtskriterium[i]	Gewicht	BWC < 70 kg	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre[i]	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Mauck 2005	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6	postmenopausale Frauen[m] im Alter von ≥ 45 Jahren	ja
	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 9	überwiegend kaukasische[p] Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	NOF	Alter, Gewicht, Frakturen nach Bagatelltrauma, familiäre Vorgeschichte[ii], Raucherstatus	NOF ≥ 1	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre[hh]	nein
Michaëlsson 1996	Gewichtskriterium	Gewicht	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu[j]	trifft nicht zu[j]
Nguyen 2004[jj]	DOEScore	Alter, Gewicht, bestehende Vorfrakturen	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu[j]
	OST[kk]	Alter, Gewicht[ll]	OST < -1	vermutlich postmenopausale asiatische Frauen > 45 Jahre[mm]	ja
	SOFSURF	Alter, Gewicht, postmenopausale Frakturen, Raucherstatus[nn]	Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 65 Jahre (EPIDOS-Kohorte)[oo]	ja
	ORAI	nach Cadarette 2000	Gegenstand der Untersuchung	überwiegend kaukasische[p] Frauen ≥ 45 Jahre	ja
Omodei 2008	BMI	Größe, Gewicht	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu[j]	trifft nicht zu[j]

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
OSTEO-DENT	OSIRIS	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, Östrogentherapie	OSIRIS ≤ +1	kaukasische Population aus Belgien[cc]	ja
	Alter	Alter	n. g.	trifft nicht zu[j]	trifft nicht zu[j]
Richy 2004a[pp]	ORACLE	QUS UBPI, Alter, BMI, bestehende Vorfrakturen, Hormonersatztherapie (aktuell)	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu[j]	trifft nicht zu[j]
Rud 2005	OST	Alter, Gewicht	T ≤ -2,0; T ≤ -2,5: OST < 2[qq] sowie Gegenstand der Untersuchung	kaukasische postmenopausale Frauen	ja
	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	Messorte SH oder LWS: T ≤ -2,0; T ≤ -2,5: ORAI > 8 sowie Gegenstand der Untersuchung	überwiegend kaukasische[p] Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	Messort SH: T ≤ 2,0: SCORE > 6 T ≤ 2,5: SCORE > 7[rr]	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	CFMRF	BMI, Fragilitätsfrakturen[ss], rheumatoide Arthritis, Alter bei Eintritt der Menopause, sekundäre Amenorrhoe, familiäre Vorgeschichte, COPD, Immobilität	Vorliegen mindestens eines Risikofaktors CFMRF > 0	n. g.	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Russell 2001	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
Salaffi 2005	OPERA	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, früher Eintritt Menopause, Einnahme von Kortikosteroiden	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu
Sedrine 2002	OSIRIS	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, Östrogentherapie	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu[j]	trifft nicht zu[j]
Ungar 2000	$SCORE_{Kanadische\ Version}$[tt]	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	Alter 50-59 Jahre: SCORE > 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
Verdijk 2009	Risikoscore entsprechend der niederländischen Leitlinie[k]	Vertebrale Frakturen, Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden, Alter, familiäre Vorgeschichte von Hüftfrakturen, Gewicht, Immobilität	Risikoscore ≥ 4	n. g.	nein
Von Mühlen 1999	SCORE	Alter, Gewicht, rheumatoide Arthritis, Vorfrakturen, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest[a]	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[b]	Referenzkollektiv	Validierung
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Yaraman 2003	SCORE	Alter, Gewicht, rheumatoide Arthritis, Vorfrakturen, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE > 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose					
Haugeberg 2002	klinische Risikofaktoren (nach Lems und Dijkmans, 1998)	Alter, hoher Schweregrad der Erkrankung, Immobilität	Anzahl Kriterien ≥ 2	n. g.	nein
	klinische Risikofaktoren (nach Lems und Dijkmans 1998) modifizierte Version	Alter, hoher Schweregrad der Erkrankung, Immobilität, Gewicht, Einnahme von Kortikosteroiden	Anzahl Kriterien ≥ 3	n. g.	nein
Nolla 2001	klinische Risikofaktoren (nach Lems und Dijkmans 1998)	Alter, hoher Schweregrad der Erkrankung, Immobilität	Anzahl Kriterien ≥ 2	n. g.	nein

ABONE = Age, Body Size, No Estrogen; AMMEB: Age, Years after Menopause, Age at Menarche, Body Mass Index; BMI = Body-Mass-Index; BWC = Body Weight Criterion; CFMRF = case finding strategy based on the presence of a major factor for future fracture; CRF = Clinical Risk Faktors; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; DOEScore = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Score; DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; LWS = Lendenwirbelsäule; MORES = Male Osteoporosis Risk Estimation Score; Mscore = Male Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation; n. g. = nicht genannt; NOF = National Osteoporosis Foundation (1999); OPERA = Osteoporosis Prescreening Risk Assessment; ORACLE = Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate; ORAI = Osteoporosis Risk Assessment Instrument; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; OST = Osteoporosis Self-Assessment Tool; SCORE = Simple Calculated Risk Estimation; SH = Schenkelhals; SOFSURF = Study of Osteoporosis Fractures Study Utilizing Risk Factors; UBPI = ultrasonometric bone profile index; WS = Wirbelsäule

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

a: Name des Scores. Operationalisierungen finden sich in Anhang J.
b: Definierte Kriterien für die Diagnosesicherung durch den Indextest. Ergaben sich ausschließlich aus Darstellung der Ergebnisse untersuchte Trennwerte, erfolgt die Angabe „Gegenstand der Untersuchung“. Bestehende Trennwerte, die auch in anderen Studien bereits validiert wurden, werden in der nachfolgenden Tabelle als „vorab definiert“ dargestellt.
c: Darüber hinaus wurden im Ergebnisteil auch Auswertungen für das Kriterium „Alter“ berichtet. Diese waren nicht geplant. Die Datenextraktion hierfür war nicht möglich, da die Prävalenzen für die angegebenen Kategorien sowie die genauen Stichprobenumfänge nicht berichtet wurden.
d: In der Publikation wurde zwischen OST und OSTA, abgesehen von den unterschiedlichen Referenzkollektiven insofern unterschieden, als zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Ergebnisse gerundet wurden. OST: 0,2*(Gewicht-Alter), Runden; OSTA: 0,2*Gewicht (Runden)-0,2*Alter (Runden). Aus diesem Grund wurde hier OSTA im Gegensatz zur Darstellung von anderen Studien nicht auch als OST dargestellt.
e: Neben dem für postmenopausale Frauen validierten Trennwert <2 wurden 3 weitere Trennwerte untersucht.
f: Nach Geusens et al. 2002 [236].
g: Entwickelt wurde der Score ursprünglich von Koh et al. 2001 [237] für weibliche asiatische Populationen.
h: Neben dem für postmenopausale Frauen, validierten Trennwert < 70 wurden 3 weitere Trennwerte untersucht.
i: Nach Michaëlsson et al. 1996 [222].
j: Die Studie wurde zur Entwicklung und Validierung des Instruments angelegt.
k: Nach Elders et al. 2005 [238]: Veröffentlichte Leitlinie zur Diagnose und Behandlung einer Osteoporose.
l: Ayers 2000 bezieht sich zwar auf Lydick 1998, allerdings bezogen die Autoren nicht die ethnische Herkunft mit in den Fragenkatalog ein, stattdessen aber sie die Körpergröße, die bei Lydick 1998 keine Rolle spielte.
m: Eingeschlossene Probandinnen: N = 259 (Auswertungen für N = 208 [80 %] mit postmenopausalem Status). Für N = 207 lagen BMD-Messungen vor (44 % mit geringer Knochendichte [T ≤ -2,0] am Messort Schenkelhals).
n: Validierung des Scores auf Basis der Daten der CaMos-Studie für weibliche kanadische postmenopausale Population (N = 398).
o: Studie zur Entwicklung und Validierung des Instruments ORAI: Zunächst wurde ein Instrument mit 6 relevanten Parametern (Alter, Gewicht, Östrogenbehandlung, menopausaler Status, physische Aktivität, vorbestehende Frakturen ab dem 45. Lebensjahr) analysiert und anhand einer Entwicklungskohorte (N = 926) untersucht. In das finale Instrument (Validierung) gingen nur 3 Variablen ein (Alter, Gewicht, gegenwärtige Östrogenbehandlung).
p: 94 % kaukasischer Herkunft, 3,1 % asiatischer Herkunft und 2,9 % anderer Herkunft (gemäß Cadarette 2000 [205])
q: Generierung des Scores: 0,2*(Gewicht in kg-Alter in Jahren), Ergebnis ohne Angabe von Dezimalstellen.
r Anders als von Schwartz et al 2006 [239] beschrieben wurden bei einem Gewicht von < 59 Punkten 3 Punkte vergeben. Ein hohes Risiko für eine Osteoporose lag demnach nicht ab einer Gesamtsumme von 3 Punkten, sondern von 4 Punkten vor.
s: Nach Salaffi et al. 2005 [229].
t: Nach D’Amelio et al. 2005 [240].
u: Es werden allerdings nicht die zum Zeitpunkt der Studie geltenden Kriterien bei Gasser 2005 untersucht.
v: Dokumentierte Reduktion der Körpergröße.
w: Es wird kein Score mit Schwellenwert entwickelt. Es gibt mehrere Angaben zu Werten für „PPL-BMD“ (= Predicted Probality to have low BMD).
x: Schilddrüsenüberfunktion, Hepatitis, Diabetes mellitus
y: Angelegter Trennwert in der Publikation zur Studie Richy et al 2004 [214] (gilt nicht für die Subgruppenanalysen aus Gourlay et al. 2005 [213]).

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

z: Angelegter Trennwert in der Publikation zur Studie Sedrine et al. 2001 [215] (gilt nicht für die Subgruppenanalysen aus Gourlay et al. 2005 [213]).
aa: Richy et al. 2004 [214] beschrieb zwar, den Trennwert SCORE > 7 zu untersuchen, die Ergebnisse bezogen sich dann allerdings auf SCORE ≥ 7.
bb: 50 % Allgemeinmedizin, 20 % Endokrinologie, 20 % Rheumatologie, 10 % Gynäkologie, 100 % postmenopausal.
cc: Nach Richy et al 2004 [214].
dd: Aus dieser Publikation konnten nur die Daten zum OST extrahiert werden, da für die Instrumente ORAI und SCORE die Prävalenzangaben nicht korrekt berichtet wurden und sich somit die entsprechenden 4-Felder-Tafeln nicht generieren ließen.
ee: Allerdings wurde das Instrument in die Landessprache (Türkisch) übersetzt.
ff: Nach Lydick et al. 1998 [218].
gg: Studie zur Entwicklung und Validierung des Instruments angelegt. Allerdings wurden nur die Daten für die Entwicklungskohorte extrahiert, da aufgrund fehlender Prävalenzangaben die 4-Felder-Tafel nicht generieren ließ.
hh: Nach Cadarette et al. 2001 [206].
ii: Laut NOF: Hüft-, Handgelenk- oder Frakturen der Wirbelsäule der Eltern ab dem 50. Lebensjahr. Diese Daten wurden in der CaMos-Studie jedoch nicht erhoben.
jj: Studie zur Entwicklung und Validierung des DOEScores. Allerdings wurden nur die Ergebnisse der Validierungskohorte berichtet.
kk: In der vorliegenden Studienpublikation als „FOSTA“ beschrieben (vgl. auch Anhang J).
ll: In der Studienpublikation fehlt diese Angabe zwar, da allerdings der Fragebogen FOSTA (= OST) angegeben ist, erfolgte dieser Rückschluss.
mm: Dies wurde nicht explizit beschrieben. Der Rückschluss beruht auf dem von den Autoren beschriebenen Trennwert.
nn: In Publikation nicht explizit beschrieben.
oo: Der Publikation sind hierzu keine Angaben zu entnehmen. Rückschluss nach Cook et al. 2005 [51] möglich.
pp: In dieser Studie wurde zwar auch OST untersucht, allerdings waren hierfür die für den vorliegenden Bericht relevanten Zielgrößen nicht berichtet.
qq: Laut Publikation soll dieser Trennwert laut Validierungsstudie für den Schenkelhals gelten. Die Validierungsarbeit [236] beschreibt diesen Trennwert allerdings für die Wirbelsäule. Für den Schenkelhals gilt der Trennwert < 1.
rr: Für diesen geplanten Trennwert wurden dann allerdings keine Ergebnisse berichtet.
ss: An: Handgelenk, Hüfte, Wirbelsäule, Rippen, Oberarm, Becken.
tt: Die kanadische Version unterscheidet sich darin, dass der von Lydick et al. 1998 [218] entwickelte englischsprachige Score auf Französisch übersetzt wurde.

5.4.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 43 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien ohne Unterteilung in Studien- und Endpunktebene dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). In Tabelle 77 (siehe Anhang B) finden sich darüber hinaus die Details zur Einschätzung der Kriterien zur Übertragbarkeit.

5.4.5.2.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Für Verdijk 2009 und Machado 20090 wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Das der anderen beiden Studien (Shepherd 2007 und Zimering 2007) muss hingegen als hoch eingestuft werden, insbesondere da in beiden Fällen die Höhe der Ausfallrate unklar blieb. In allen Studien fehlten Angaben zur verblindeten Ergebnisinterpretation des Indextests.

5.4.5.2.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für 12 der 31 Studien als hoch eingestuft. In 8 Studien (Cook 2005, Gasser 2005, Goemaere 1999, Michaëlsson 1996, Omodei 2008, Sedrine 2002, Ungar 2000, Von Mühlen 1999) lag dies daran, dass untersuchte bzw. berichtete Trennwerte nicht vorab definiert waren oder ausgewählte Ergebnisse einer ROC-Kurve berichtet wurden. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte daher nicht ausgeschlossen werden. Für die OSTEODENT-Studie war nur für den Indextest „Alter“ kein Trennwert vorab festgelegt. Bei Cook 2005 und Goemaere 1999 kam hinzu, dass Angaben zur Anzahl ausgewerteter Personen fehlten. Bei Gasser 2005 fehlten zudem Angaben zum zeitlichen Abstand der Durchführung von Referenz- und Indextest. Lydick 1998 und Richy 2004a berichteten ausschließlich Ergebnisse einer Entwicklungskohorte, sodass hierfür ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert wurde. Bei Richy 2004a blieb außerdem die Anzahl eingeschlossener Personen unklar. Für Gourlay 2005 wurden in 2 der Studienpublikationen andere Trennwerte im Ergebnisteil präsentiert, als vorab festgelegt worden war. Zudem bestanden Dateninkonsistenzen bezüglich der östrogenbehandelten Frauen. Da diese Information für die Berechnung des Gesamtscores von Bedeutung ist, wird dies als problematisch eingeschätzt. Bei Salaffi 2005 führten ausschließlich die fehlenden Informationen zur Anzahl ausgewerteter Personen zur Ableitung des hohen Verzerrungspotenzials, da die Höhe der Ausfallrate nicht eingeschätzt werden konnte.

Neben diesen Aspekten, die zur Einschätzung des hohen Verzerrungspotenzials führten, konnte für 27 Studien angenommen werden, dass zwischen der Durchführung von Index- und Referenztest nicht mehr als jeweils 6 Monate lagen – diese Annahme war allerdings bei 20 Studien (vgl. Tabelle 43: „(ja)“) mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da sie lediglich aus der Beschreibung des Studienablaufs ableitbar war. Die Sekundäranalyse von Gourlay 2008 beruhte auf Daten der Study of Osteoporotic Fractures (SOF)-Kohorte: Für diese lagen zwischen der Erhebung der Knochendichte per DXA und der Dokumentation der Risiko-

faktoren im Mittel 1,5 Jahre. Deswegen erfolgt an dieser Stelle eine negative Bewertung. Neben Delialioğlu 2009 und Gasser 2005 (siehe oben) blieb auch bei Martinez-Aguilá 2007 der zeitliche Abstand zwischen den Messungen unklar.

In 24 Studien wurden Indextests verwendet, deren Interpretation durch Kenntnis des Ergebnisses des Referenztests beeinflussbar ist. Nur bei Mauck 2005 wurde die in diesem Fall notwendige Verblindung beschrieben.

5.4.5.2.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Rheumatische Erkrankungen

Sowohl für Haugeberg 2002 als auch für Nolla 2001 wird ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Bei Haugeberg 2002 ist ausschlaggebend, dass einer der beiden im Ergebnisteil beschriebenen Trennwerte nicht vorab festgelegt war. Zusätzlich beruhten die Analysen auf einer Follow-up-Stichprobe (nach 2 Jahren) von Patienten des norwegischen RA-Registers, sodass die zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest für diese Studie unklar bleibt. Bei Nolla 2001 führten die fehlenden Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Personen zur Ableitung des hohen Verzerrungspotenzials. Für das eingesetzte Instrument lag in beiden Studien keine Validierung vor. Beiden Publikationen sind keine Anhaltspunkte zur verblindeten Interpretation des Indextestergebnisses zu entnehmen.

Tabelle 43: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials[a]

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Verblindung[b, c]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose						
Machado 2009	(ja)[d]	ja	unklar[e]	ja	ja	niedrig
Shepherd 2007	(ja)[f]	unklar[g]	unklar[e]	ja[h]	ja	hoch[i]
Verdijk 2009	(ja)[d]	ja	unklar[e]	ja	ja	niedrig
Zimering 2007	(ja)[j]	unklar[e]	unklar[e, k]	ja	ja	hoch[i]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose						
Ayers 2000	(ja)[j]	ja	unklar[e]	ja	ja	niedrig
Cadarette 1999	(ja)[f]	ja	unklar[e]	ja	ja	niedrig
Cadarette 2000	(ja)[f]	ja	entfällt	ja[h]	ja	niedrig
Cadarette 2001	(ja)[f]	ja	unklar[e, l]	ja	ja	niedrig
Cadarette 2004	(ja)[m]	ja[n]	entfällt	ja	ja	niedrig
Cass 2006	(ja)[o]	ja	unklar[e, p]	ja	ja	niedrig
Cook 2005	(ja)[j]	unklar[g]	unklar[e, q]	(nein)[r]	nein[s]	hoch[t]
Delialioğlu 2009	unklar[u]	ja	unklar[e]	ja	ja[v]	niedrig
Gasser 2005	unklar[u]	ja	unklar[e]	nein[w]	ja	hoch[x]
Gnudi 2005	(ja)[j]	ja	unklar[e]	ja[h]	ja	niedrig
Goemaere 1999	(ja)[j]	unklar[e]	unklar[e]	nein[y]	ja	hoch[t]
Gourlay 2005	(ja)[f]	ja	unklar[e, p]	(nein)[z]	nein[aa]	hoch[bb]
Gourlay 2008	nein[cc]	ja[dd]	entfällt	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)[a]

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Verblindung[b, c]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)						
Karkucak 2008	(ja)[j]	ja	unklar[e]	ja	ja	niedrig
Lydick 1998	ja	ja[ee]	unklar[e]	ja	nein[ff]	hoch[ff]
Machado 2008	(ja)[d]	ja	unklar[e]	ja	ja	niedrig
Martinez-Aguilá 2007	unklar[gg]	ja	entfällt	ja	ja	niedrig
Mauck 2005	(ja)[hh]	ja	ja	ja	ja	niedrig
Michaëlsson 1996	ja	ja	unklar[e]	nein[w]	ja	hoch[ii]
Nguyen 2004	(ja)[j]	ja	unklar[e, jj]	(ja)[kk]	ja	niedrig
Omodei 2008	ja	ja	unklar[e]	nein[w]	ja	hoch[ll]
OSTEODENT	ja	ja	entfällt	ja	ja[mm]	niedrig
Richy 2004a	ja	unklar[e]	entfällt	ja	nein[ff]	hoch[ff]
Rud 2005	(ja)[j]	ja	unklar[e, nn]	(ja)[oo]	nein[pp]	niedrig
Russell 2001	(ja)[j]	ja	unklar[e]	(ja)[qq]	ja	niedrig
Salaffi 2005	ja	unklar[g]	entfällt	ja	ja[rr]	hoch[ss]
Sedrine 2002	(ja)[j]	ja	unklar[e]	nein[w]	ja[tt]	hoch[ii]
Ungar 2000	ja	ja	unklar[e]	(nein)[r]	ja	hoch[x]
Verdijk 2009	(ja)[d]	ja	unklar[e]	ja	ja	niedrig
Von Mühlen 1999	(ja)[j]	ja	unklar[e]	(nein)[uu]	ja	hoch[x]

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)[a]

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Verblindung[b, c]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)						
Yaraman 2003	(ja)[j]	ja	unklar[e]	(ja)[qq]	ja[vv]	niedrig
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose						
Haugeberg 2002	nein[ww]	ja	unklar[e]	(nein)[uu]	ja	hoch[x]
Nolla 2001	ja	unklar[g]	unklar[e]	nein[w]	ja	hoch[t]

a: Die Bewertung des Kriteriums „Beschreibung des Vorliegens identischer klinischer Information bei Interpretation des Testergebnisses“ entfällt für die Risikoscores, da diese Daten Voraussetzung sind, um den jeweiligen Score zu berechnen.
b: Gilt nur für Messmethoden, die nicht voll automatisiert durchgeführt werden; ansonsten erfolgt die Angabe „entfällt“.
c: Da die DXA (Referenztest) voll automatisiert durchgeführt wird, erübrigt sich eine doppelseitige Verblindung.
d: Die Durchführung erfolgte vermutlich zeitnah; es wurde der Begriff „cross-sectional“ genannt.
e: Hierzu fanden sich keine hinreichenden Angaben.
f: Analyse von Registerdaten bzw. Krankenakten, die vermutlich Daten für die Risikoscores und zur Knochendichtemessung enthielten, die zeitnah erhoben wurden
g: Die Anzahl der ausgewerteten Personen blieb unklar. Der Einfluss fehlender Werte ist daher nicht einzuschätzen. Die Auswertungen wurden aufgrund der Annahme vorgenommen, dass alle eingeschlossenen Probanden auch ausgewertet wurden.
h: Die Bewertung gilt für die Ergebnisse der Validierungskohorte und nicht die der ebenfalls dargestellten Entwicklungskohorte.
i: Mehrere Kriterien blieben unklar, insbesondere die Angaben zur Ausfallrate.
j: Durchführung der DXA und Erhebung klinischer Daten erfolgten vermutlich zeitnah (prospektiv geplant).
k: Gilt ausschließlich für MSCORE, der eine subjektive Komponente enthält (vorbestehendes Emphysem).
l: Gilt für NOF (subjektive Komponente: aktueller Raucherstatus) und SCORE (rheumatoide Arthritis).
m: Gewicht und Alter wurden dem Bericht der Knochendichtemessung entnommen
n: Ca. 10 % der Personen hatten keinen Östrogenwert. Dies wurde dann konservativ als „keine Östrogentherapie“ geschätzt und der fehlende Wert entsprechend ersetzt.
o: Durchführung der DXA und Erhebung klinischer Daten erfolgten vermutlich zeitnah (prospektiv geplant), zusätzlich wurde der Begriff „cross-sectional“ genannt.
p: Gilt für SCORE (rheumatoide Arthritis: Diagnose bzw. Angabe enthält subjektive Komponente).
q: Gilt für SOFSURF (subjektive Komponente: aktueller Raucherstatus) und SCORE (rheumatoide Arthritis).
r: Berichtete Trennwerte waren mehrheitlich ausgewähltes Ergebnis einer ROC-Analyse und nicht vorab festgelegt.v

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

s: Analysen zum Trennwert T < -2,0 nicht nachvollziehbar: Es lassen sich die prädiktiven Werte nicht nachrechnen, somit könnte Prävalenz oder Sensitivität bzw. Spezifität nicht richtig berichtet sein.
t: Mehrere Kriterien blieben unklar oder wurden negativ bewertet, insbesondere Angaben zur Ausfallrate und Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung.
u: Nicht beschrieben
v: Nur in einem Fall sind Angaben zu Sensitivität / Spezifität und PPV widersprüchlich.
w: Im Ergebnisteil analysierte Trennwerte waren nicht validiert oder vorab definiert.
x: Mehrere Kriterien blieben unklar oder wurden negativ bewertet, insbesondere Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung.
y: Berichtete Trennwerte waren ausgewähltes Ergebnis einer ROC-Analyse und nicht vorab festgelegt.
z: Statt des vorab geplanten Trennwertes wurden in den Publikationen Gourlay et. al. 2005 [213] und Richy et al. 2004 [214] teilweise andere Trennwerte im Ergebnisteil präsentiert.
aa: Dateninkonsistenz bezüglich der östrogenbehandelten Probanden zwischen den Publikationen Sedrine et al. 2001 [215] und Richy et al. 2004 [214]. Dies stellt ein Problem dar, da dies für die Berechnung des Risikoscores notwendig ist.
bb: Neben einer unklaren Verblindung und einer teilweise ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist die Dateninkonsistenz bezüglich der Östrogentherapie problematisch, weil dies ein Item ist, was zur Berechnung der Risikoscores benötigt wird.
cc: Sekundäranalyse der SOF-Kohorte (http://sof.ucsf.edu/public/). Dort lag die Erhebung von Risikofaktoren und DXA mindestens 1,5 Jahre auseinander.
dd: Sekundäranalyse, bei der nur komplette Datensätze eingeschlossen wurden.
ee: Es wurden zwar insgesamt 178 Frauen ausgeschlossen (= 12,5 %), allerdings war bei 145 Frauen der Grund: perimenopausaler Status. Da der SCORE für postmenopausale Frauen angelegt ist, wurde dieser Ausschlussgrund nicht in Verbindung mit dem wahren Krankheitsstatus interpretiert.
ff: Nur die Ergebnisse der Entwicklungskohorte wurden berücksichtigt.
gg: Frauen, die zwischen 1995 und 1998 eine DXA-Messung erhalten hatten, wurde 1999 ein Fragebogen zugeschickt, den sie gemäß dem Zeitpunkt der DXA-Messung ausfüllen sollten, um diese Daten für die Berechnung der Risikoscores zu verwenden. Unklar bleibt, ob genau dieser Stand für alle Frauen noch rekonstruierbar war.
hh: Sekundäranalyse einer Teilpopulation des Rochester Epidemiology Project (= Register). Vermutlich wurden Knochendichtemessung und Erhebung der Daten zeitnah erhoben
ii: Keine Validierung der Ergebnisse anhand einer unabhängigen Kohorte. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt vor bzw. kann nicht ausgeschlossen werden.
jj: Gilt nur für SOFSURF (subjektive Komponente: aktueller Raucherstatus).
kk: Für die Scores ORAI und SOFSURF wurden nicht validierte, nicht vorab definierte Trennwerte verwendet.
ll: Keine Validierung der Ergebnisse anhand einer unabhängigen Kohorte, Ausfallrate nicht abschätzbar, ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt vor bzw. kann nicht ausgeschlossen werden.
mm: Für den Indextest „Alter“ wurde in der Publikation kein Trennwert berichtet.
nn: Gilt nur für SCORE (subjektive Komponente: rheumatoide Arthritis) und CFMRF (subjektive Komponenten: Diagnosen „COPD“ und „rheumatoide Arthritis“).
oo: Für ORAI wurde ein Trennwert (> 8) während der Untersuchungen optimiert. Die Ergebnisse der anderen ORAI-Trennwerte wurden komplett und daher nicht ergebnisgesteuert berichtet. Zusätzlich wird ein vorab als zu untersuchend festgelegter Trennwert (SCORE > 7) nicht im Ergebnisteil analysiert.
pp: Anzahl der Testpositiven in Tabellenangaben der Publikation weist geringfügige Diskrepanzen auf, die nicht zu einer negativen Bewertung führen.

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

qq: Es wurde ein weiterer, nicht validierter und nicht vorab festgelegter Trennwert untersucht.
rr: Studie zur Entwicklung und Validierung des OPERA. Aufgrund der theoriegeleiteten Entwicklung des Scores gab es keine Daten zur Entwicklungskohorte im klassischen Sinne. Dieser Sachverhalt führt daher nicht zu einer negativen Bewertung dieses Kriteriums.
ss: Unklare Angaben zur Ausfallrate.
tt: Diskrepanzen (13 %) bezüglich der Angaben zur Prävalenz in Tabellen und im Text der Publikation.
uu: Einer der beiden im Ergebnisteil analysierten Trennwerte ist nicht validiert bzw. war nicht vorab definiert.
vv: Bewertung der Studie beruht auf vorliegender Übersetzung.
ww: Die Auswertungen beruhen auf einer Follow-up-Stichprobe von Mitgliedern des RA-Registers in Oslo. Follow-up nach 2 Jahren durchgeführt.

5.4.6 Ergebnisse zur Testgüte von Risikoscores

In den 36 Studien wurden insgesamt 23 verschiedene Risikoscores bzw. Kriterienkataloge untersucht, für die wiederum unterschiedliche Trennwerte mit der zentralen DXA verglichen wurden. Auch für diese Studien zeigte sich eine große Heterogenität. Diese beruhte auf dem Einsatz unterschiedlicher Geräte, unterschiedlicher Referenzkollektive und Messorte für den Referenztest. Nachfolgend werden alle Ergebnisse zu Gütekriterien in Forests Plots dargestellt. Diese sind für die untersuchten Populationen jeweils nach Trennwerten und Messorten der zentralen DXA sowie innerhalb der Plots nach Risikoscore und entsprechendem Trennwert sortiert.

Die Hauptintention von Risikoscores liegt eigentlich darin, im Sinne eines Screenings Personen zu identifizieren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine erniedrigte Knochendichte aufweisen. Dies entspricht allerdings nicht der Fragestellung des vorliegenden Berichts. Trotzdem wurden sie in die Bewertung eingeschlossen, um keines dieser Instrumente zu übersehen, das möglicherweise auch als Ersatz für die zentrale DXA eingesetzt werden könnte. Ergänzend werden in Anhang C zusammenfassend jene Risikoscores in einem Forest Plot dargestellt, für die Punktschätzer für die Sensitivität von ≥ 85 % und für die Spezifität von ≥ 30 % berichtet wurden.

Für die vorliegende Fragestellung finden sich die detaillierten Daten zu Trennwerten und Ergebnissen zur Testgüte in Tabelle 78 in Anhang B. Zusammenfassend zeigten auch die Ergebnisse der Studien für die Risikoscores bzw. Kriterienkataloge, dass für keine der untersuchten Populationen eine dieser Methoden die Mindestanforderung an einen Indextest erfüllt. Dies war unabhängig vom DXA-Messort und -Trennwert sowie von der untersuchten Population.

5.4.6.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Die 4 Studien (Machado 2009, Shepherd 2007, Verdijk 2009, Zimering 2007) untersuchten insgesamt 5 verschiedene Risikoscores an Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose für den Trennwert der zentralen DXA von T ≤ -2,5 (siehe Abbildung 36). Die Daten von Shepherd 2007 aus der Entwicklungskohorte finden sich nicht im nachfolgenden Forest Plot (siehe hierzu Tabelle 78). Machado 2009 und Zimering 2007 untersuchten beide den Risikosocore OST und verwendeten gleiche Trennwerte, allerdings setzten sie unterschiedliche Messorte bzw. Messortkombinationen ein. Während für die Trennwerte 3 und 4 vergleichbare Werte für die Sensitivität erreicht wurden (76,5 % und 75 % bzw. 85,3 % und 85 %), lagen die Werte für die Spezifität bei Machado 2009 unterhalb der Werte von Zimering 2007. Für die Ergebnisse von Shepherd 2007 und Zimering 2007 zu den weiteren Risikoscores (MORES, Mscore, $Mscore_{Alter\text{-}Gewicht}$ [im nachfolgenden Forest Plot „Mscore-AG“]) im Vergleich zum Referenztest zeigten sich jeweils höhere Punktschätzer für die

Sensitivität als für die Spezifität. Die Werte von Shepherd 2007 lagen für die Sensitivität bei 95 % mit zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von [81; 99] und von Zimering 2007 bei 75 % [keine Angabe zum 95 %-KI]. Der Trennwert des Risikoscores nach der niederländischen Leitlinie bei Verdijk 2009 lieferte nur einen sehr niedrigen Wert für die Sensitivität (11 %). Durch den Risikoscore MORES bei Shepherd 2007 wurde der höchste Wert für die Sensitivität ermittelt (95 %). In keiner der Studien erreichten die Punktschätzer der Sensitivität und Spezifität für einen bestimmten Risikoscore und / oder Trennwert beide die Grenze von 85 %.

Keiner der untersuchten Risikoscores erfüllt die Mindestanforderung an einen Indextest zur Anwendung bei Männern mit einem T-Score ≤ -2,5, gemessen mit zentraler DXA.

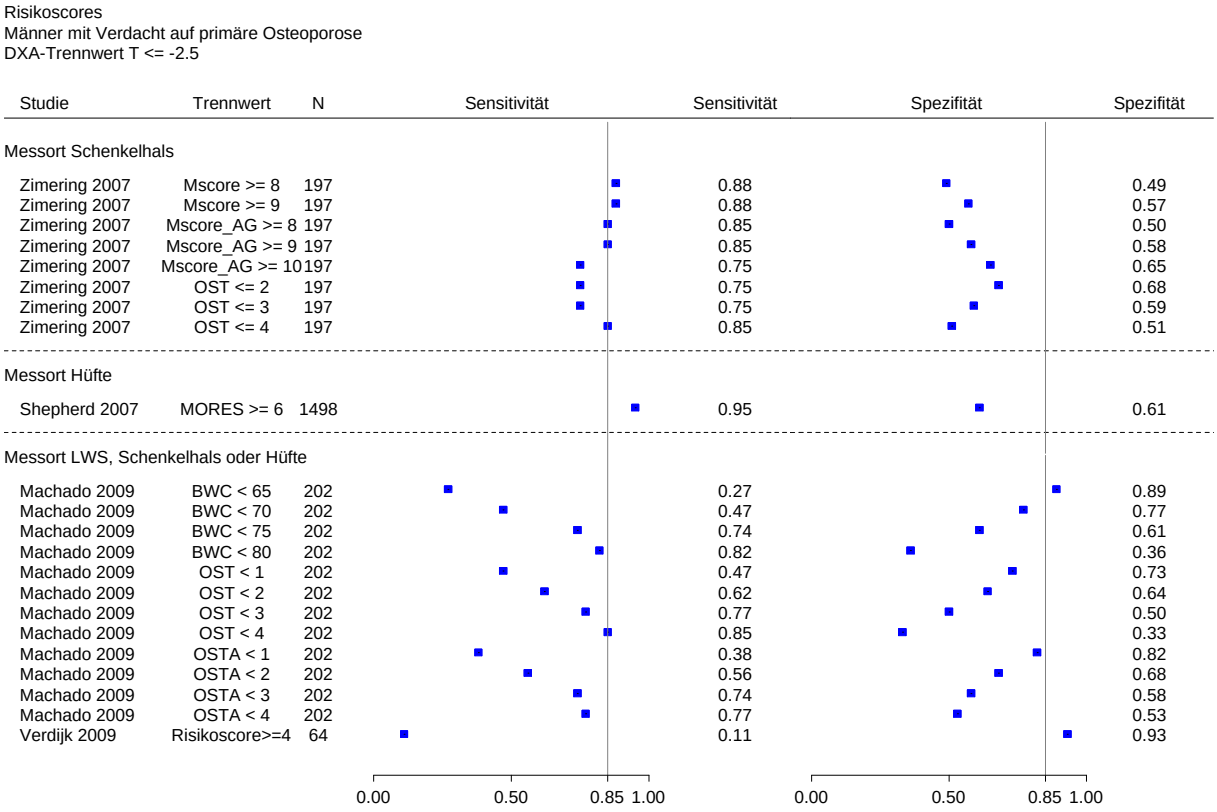


Abbildung 36: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

5.4.6.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Auch für die 31 hierzu eingeschlossenen Studien ergaben sich bereits bezüglich der Durchführung der Referenztests erhebliche Unterschiede. Diese Unterschiede betreffen die eingesetzten Geräte, die Messorte sowie die verwendeten Trennwerte und Referenzpopulationen. Für die Messorte Hüfte, Schenkelhals und LWS wurden in den Studien

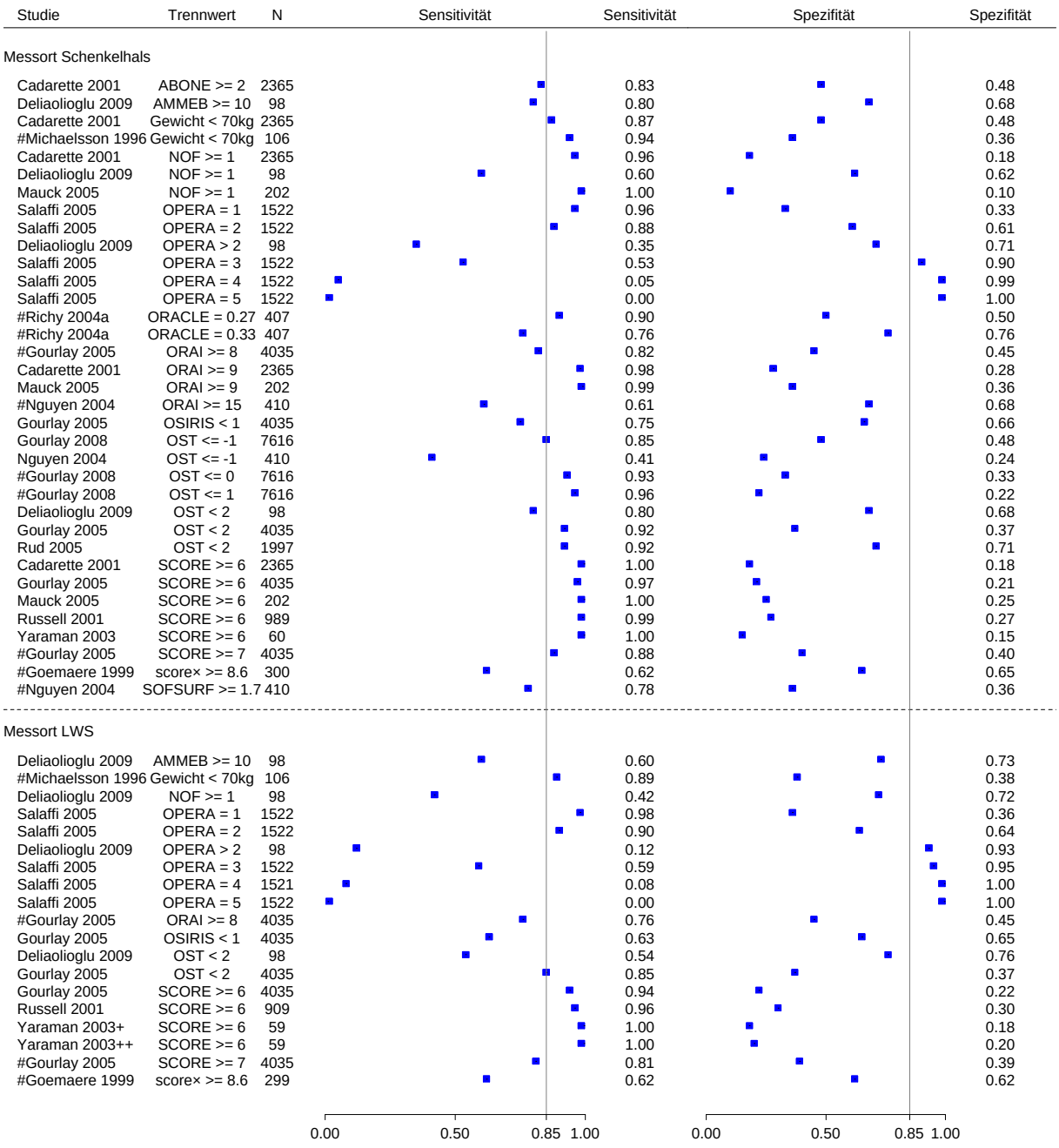
insgesamt 8 verschiedene Kombinationen dieser Messorte untersucht. Die Risikoscores wurden mit den DXA-Trennwerten T < -2,5 und T < -2,0, nur selten auch mit T < -1, verglichen. Es wurden 19 verschiedene Risikoscores bzw. Kriterienkataloge untersucht, die ihrerseits mehrere und auch unterschiedliche Trennwerte verwendeten. Hieraus resultierte eine Vielzahl von Kombinationen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zunächst geordnet nach Trennwert und nach Messort des Referenztests in Form von Forest Plots dargestellt. Im Rahmen der Beschreibung wird dabei jeweils nach untersuchtem Indextest unterschieden.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

In Abbildung 37 bis Abbildung 39 sind die Ergebnisse zu Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose dargestellt. Nicht dargestellt wurden Daten aus Entwicklungskohorten (Cadarette 2000, Gnudi 2005) sowie Subgruppenanalysen (Gourlay 2005, Machado 2008, Martinez-Aguilá 2007, Mauck 2005, Russell 2001, Yaraman 2003).

Risikoscores
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert T <= -2.5



ergebnisgesteuerte Resultate
× Selbstausfüllfragebogen, + Messort L1-L4, ++ Messort L2-L4

Abbildung 37: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 1

Risikoscores
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert T <= -2.5

Studie	Trennwert	N	Sensitivität	Spezifität
Messort Hüfte				
#Gourlay 2005	ORAI >= 8	4034	0.90	0.43
Gourlay 2005	OSIRIS < 1	4035	0.84	0.63
Gourlay 2005	OST < 2	4035	0.97	0.34
Gourlay 2005	SCORE >= 6	4035	0.98	0.20
#Gourlay 2005	SCORE >= 7	4035	0.94	0.37
#Goemaere 1999	score× >= 9.3	300	0.63	0.75
Messort LWS, Schenkelhals oder Hüfte				
Machado 2008	ABONE >= 2	588	0.71	0.64
#OSTEODENT	Alter	607	0.71	0.72
Rud 2005	CFMRF > 0	2009	0.19	0.85
#Rud 2005	CFMRF > 1	2009	0.05	0.99
Machado 2008	Gewicht < 70kg	588	0.78	0.45
Rud 2005	ORAI > 2	2009	0.82	0.37
Rud 2005	ORAI > 5	2009	0.53	0.70
Rud 2005	ORAI > 7	2009	0.51	0.73
#Gourlay 2005	ORAI >= 8	4035	0.76	0.48
Machado 2008	ORAI >= 9	588	0.81	0.53
Rud 2005	ORAI > 10	2009	0.44	0.75
Rud 2005	ORAI > 11	2009	0.03	0.98
#Sedrine 2002	OSIRIS < -3	1303	0.29	0.92
#Sedrine 2002	OSIRIS < -2	1303	0.43	0.85
#Sedrine 2002	OSIRIS < -1	1303	0.58	0.75
#Sedrine 2002	OSIRIS < 0	1303	0.67	0.64
Gourlay 2005	OSIRIS < 1	4035	0.64	0.69
OSTEODENT	OSIRIS < 1	653	0.71	0.80
#Sedrine 2002	OSIRIS < 1	1303	0.79	0.51
#Sedrine 2002	OSIRIS < 2	1303	0.87	0.35
#Sedrine 2002	OSIRIS < 3	1303	0.94	0.39
Machado 2008	OSTA < 2	588	0.76	0.58
Gourlay 2005	OST < 2	4035	0.86	0.40
Machado 2008	OST < 2	588	0.81	0.50
Rud 2005	OST < 2	2009	0.53	0.72
Rud 2005	OST < 3	2009	0.72	0.53
Rud 2005	OST < 4	2009	0.85	0.35
Rud 2005	OST < 5	2009	0.94	0.23
Rud 2005	OST < 6	2009	0.99	0.15
Verdijk 2009	Risikoscore >=4	236	0.22	0.84
Rud 2005	SCORE > 2	2009	0.92	0.17
Rud 2005	SCORE > 3	2009	0.89	0.25
Rud 2005	SCORE > 4	2009	0.86	0.37
Rud 2005	SCORE > 5	2009	0.78	0.50
Rud 2005	SCORE > 6	2009	0.62	0.65
#Gourlay 2005	SCORE >= 7	4035	0.86	0.40
Rud 2005	SCORE > 7	2009	0.44	0.77
Messort LWS oder Schenkelhals				
#Omodei 2008	BMI < 20kg/m²	254	0.17	0.91
Nguyen 2004	DOES > 10	410	0.82	0.52
Cadarette 2004	Gewicht < 70kg	644	0.93	0.35
Martinez-A. 2007	Gewicht < 70kg	665	0.84	0.33
#Gasser 2005	Ind.krit. >= 1	382	0.68	0.58
Cadarette 2004	ORAI > 8	644	0.93	0.39
Cadarette 2000	ORAI >= 9	450	0.94	0.41
Martinez-A. 2007	ORAI >= 9	665	0.64	0.60
Martinez-A. 2007	OSIRIS <= 1	665	0.58	0.68
Cadarette 2004	OST× < 2	644	0.92	0.46
Cadarette 2004	OST×× < 2	644	0.95	0.40
Martinez-A. 2007	OST < 2	665	0.69	0.59
Gnudi 2005	PPL-BMD° = 0.09	478	0.97	0.17
Gnudi 2005	PPL-BMD° = 0.13	478	0.96	0.28
Gnudi 2005	PPL-BMD° = 0.16	478	0.92	0.31

ergebnisgesteuerte Resultate
× OST (Version 1), ×× OST (Version 2), ° Klinische Risikofaktoren (CRFs)

Abbildung 38: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 2

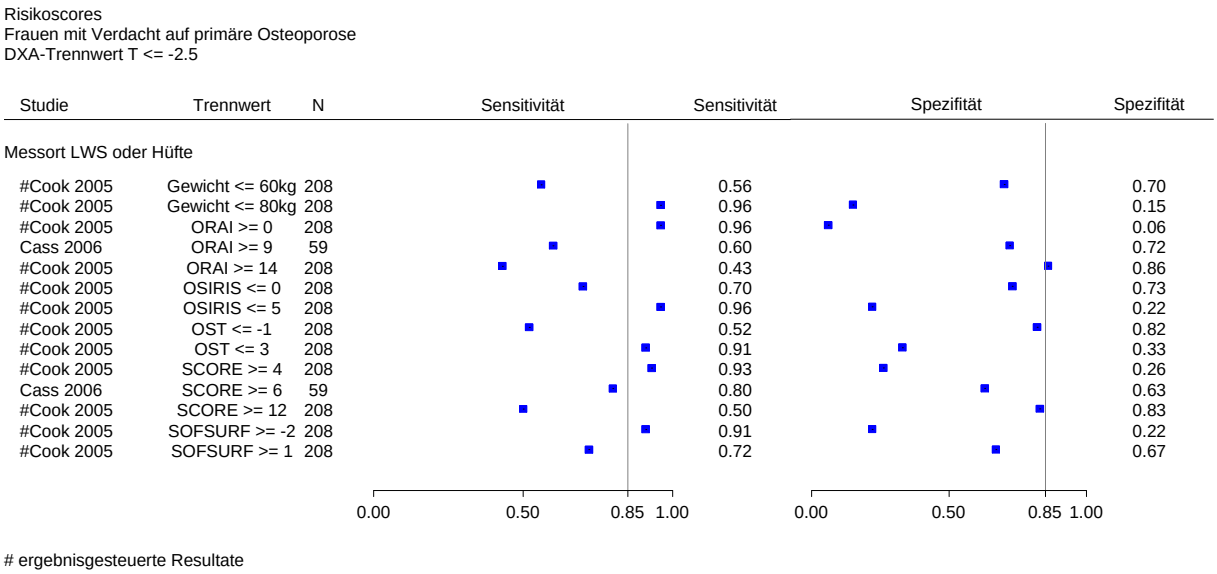


Abbildung 39: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 3

Messort der zentralen DXA: Schenkelhals

Insgesamt wurden für diesen Messort in den Studien zu Frauen mit primärer Osteoporose 12 Indextests untersucht, wobei für SCORE und OST die meisten Studienergebnisse vorlagen.

- OST

Fünf Studien lieferten Ergebnisse für das Instrument OST. Die besten Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität lieferte Rud 2005 für den Trennwert OST < 2 mit Punktschätzern [zweiseitiges 95 %-KI] von 92 % [64; 100] bzw. 71 % [69; 73]. Der recht hohe Wert für die Sensitivität wurde durch Gourlay 2005 bestätigt, der vergleichbare Analysen durchführte; jedoch lag der Schätzer für die Spezifität hier bei nur 37 %. Auch die dort durchgeführten altersstratifizierten Subgruppenauswertungen lieferten ein ähnliches Bild (Schätzer der Spezifität: jeweils unter 50 %). Ngyuen 2004 berichtete die niedrigsten Werte (Sensitivität 41 %, Spezifität 24 %) für einen Trennwert von OST < -1.

- SCORE

Fünf Studien dokumentierten Testgütekriterien für den SCORE, wobei der von Lydick 1998 validierte Trennwert (SCORE ≥ 6) angelegt wurde. Zusätzlich führten mit einer Ausnahme (Cadarette 2001) alle Autoren altersstratifizierte Subgruppenanalysen durch. Für die Gesamtgruppe lagen die Punktschätzer der Sensitivität recht hoch (88 % bis 100 %), für die Spezifität jedoch maximal bei 40 %.

- Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI)

Mit Ausnahme von Ngyuen 2004 analysierten alle Studien, die Auswertungen zum ORAI lieferten, den Trennwert ORAI ≥ 8 oder höher. Während Punktschätzer für die Sensitivität von 61 % bis 100 % berichtet wurden, lagen sie für die Spezifität maximal bei 68 %.

- Weitere Risikoscores

Für 9 weitere Risikoscores bzw. Kriterienkataloge lagen nur vereinzelt Ergebnisse vor. Im Folgenden werden nur einige beschrieben.

Es zeigten sich Punktschätzer für die Sensitivität von 0 % (OPERA = 5, Salaffi 2005) bis 100 % (National Osteoporosis Foundation [NOF], Mauck 2005) und für die Spezifität von 10 % (NOF, Mauck 2005) bis 76 % (Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate [ORACLE], Richy 2004a).

Die folgende Übersicht zeigt, welche Studien für den Trennwert der zentralen DXA T ≤ -2,5 potenziell zu poolen waren und für die ein Homogenitätstest berechnet wurde. Voraussetzung hierfür war: Einsatz desselben Indextests, Verwendung desselben Trennwerts jeweils für den Referenztest bzw. für den Indextest und Einsatz einer gleichen Referenzpopulation zur Ableitung des T-Scores der zentralen DXA:

Trennwert DXA	**Indextest und Trennwert**	**Studienname**
T ≤ -2,5	OST < 2	Gourlay 2005, Rud 2005*
	SCORE ≥ 6	Cadarette 2001, Russell 2001, Gourlay 2005
	Gewicht < 70 kg	Cadarette 2001, Michaëlsson 1996**
* = Bei Delialioğlu 2009 fehlte die Angabe zum eingesetzten Referenzkollektiv zur Ableitung des T-Scores für die DXA. Die Voraussetzung, um die Ergebnisse zu poolen war somit nicht gegeben. ** = Es wurde von vergleichbaren Referenzkollektiven ausgegangen. Cadarette 2001 verwendete Daten, die laut Publikation ähnlich den NHANES-Daten waren und Michaëlsson 1996 Herstellerangaben (Herstellerdaten beruhen meist auf NHANES-Daten).		

Die Tests auf statistische Homogenität wiesen in allen Fällen auf eine heterogene Studienlage. Aus diesem Grund werden die gepoolten 4-Felder-Tafeln hier nicht dargestellt.

Messort der zentralen DXA: Lendenwirbelsäule

Im Folgenden werden in Kürze die Gütekriterien der Risikoscores zum DXA-Messort LWS für T ≤ -2,5 beschrieben, die ausführlich in Abbildung 38 dargestellt sind. Insgesamt wurden in 5 Studien Risikoscores im Vergleich zu diesem Trennwert an Frauen untersucht, wobei auch hier für den Risikoscore SCORE die meisten Studienergebnisse vorlagen.

- OST

Nur Delialioğlu 2009 und Gourlay 2005 untersuchten die diagnostische Güte des OST (Trennwert < 2). Die Punktschätzer für die Sensitivität und Spezifität unterschieden sich sehr zwischen den Studien. Während der Punktschätzer bei Delialioğlu 2009 für die Sensitivität 54 % und der für die Spezifität 76 % betrug, lagen diese Werte bei Gourlay 2005 bei 85 % und 37 %.

- SCORE

Drei Studien berichteten Ergebnisse zur Testgüte des SCORE für einen Trennwert > 6. Die Punktschätzer für die Sensitivität bzw. Spezifität lagen bei 94 % bis 100 % bzw. 18 % bis 30 %.

- ORAI, OSIRIS, OPERA, Gewichtskriterium, NOF, AMMEB, Selbstausfüllfragebogen nach Goemaere 1999

Gourlay 2005 beschrieb außerdem Ergebnisse für ORAI und OSIRIS. Für ORAI ≥ 8 zeigten sich für den DXA-Trennwert von T < -2,5 Punktschätzer für die Sensitivität von 72 % und für die Spezifität von 45 % .

Salaffi 2005 entwickelte das Instrument OPERA und ermittelte einen optimalen Trennwert von 2. Für die Sensitivität wurde ein Schätzer von 90 % und für die Spezifität ein Schätzer von 64 % berichtet. Delialioğlu 2009 untersuchte diesen Trennwert danach ebenfalls und berichtete mit 12 % und 93 % deutlich abweichende Punktschätzer für die Sensitivität und die Spezifität.

Nur Michaëlsson 1996 untersuchte das Gewichtskriterium mit dem Trennwert ≤ 70 kg und zeigte immerhin einen Punktschätzer für die Sensitivität von 89 %; für die Spezfität konnte jedoch nur ein Wert von 38 % erreicht werden.

Delialioğlu 2009 untersuchte als einzige Studie für diesen Messort und Trennwert den NOF mit dem Trennwert ≥ 1 sowie AMMEB mit dem Trennwert ≥ 10. Auch hier lagen die Punktschätzer für die Sensitivität mit 42 % und 60 % sowie für die Spezifität mit 72 % und 73 % recht niedrig.

Für den von Goemaere 1999 untersuchten Selbstausfüllfragebogen zeigte sich bei einem DXA-Trennwert von T < -2,5 jeweils für die Sensitivität und Spezifität ein Schätzer von 62 %.

Die folgende Übersicht zeigt, für welche Ergebnisse der oben beschriebenen Studien ein Homogenitätstest der potenziell zu poolenden Ergebnisse berechnet werden konnte.

Trennwert DXA	Indextest und Trennwert	Studienname
T ≤ -2,5	SCORE ≥ 6	Gourlay 2005, Russell 2001

Der Test auf statistische Homogenität wies auf eine heterogene Studienlage hin. Aus diesem Grund wird keine gepoolte 4-Felder-Tafel dargestellt.

Messort der zentralen DXA: Hüfte

Für diesen Messort berichteten lediglich 2 Studien (Gourlay 2005, Goemaere 1999) Ergebnisse. Gourlay 2005 untersuchte die Testgüte der Instrumente OST, ORAI, SCORE und OSIRIS. Goemaere 1999 untersuchte einen selbstauszufüllenden Fragebogen, der nur in dieser Studie eingesetzt wurde. Die Schätzer für Sensitivität lagen, mit Ausnahme von OSIRIS < 1 (= Sensitivität 84 %), ≥ 90 %, für die Spezifität lagen sie zwischen 34 % (OST) und 63 % (OSIRIS). Für den Selbstausfüllfragebogen dokumentierte Goemaere 1999 Punktschätzer für die Sensitivität von 63 % und für die Spezifität von 75 %.

Messort der zentralen DXA: LWS, Schenkelhals oder Hüfte

Sechs Studien lieferten Ergebnisse zur diagnostischen Güte von 8 verschiedenen Scores bzw. Kriterienkatalogen.

- OST

Gourlay 2005, Machado 2008 und Rud 2005 beschrieben hierzu Ergebnisse zum OST < 2. Gourlay 2005 berichtete mit 86 % den höchsten Wert für die Sensitivität (Machado 2008 und Rud 2005 lieferten Werte von 81 % und 53%). Die Werte für die Spezifität lagen zwischen 40 % bei Gourlay 2005 und 72 % bei Rud 2005. Subgruppenergebnisse von Machado 2008 von über 65-Jährigen zeigten zwar einen hohen Wert für die Sensitivität von 96 %, allerdings lag der Schätzer für die Spezifität bei 18 %.

- SCORE

Gourlay 2005 und Rud 2005 lieferten Ergebnisse zum SCORE (Trennwert > 7). Gourlay 2005 dokumentierte Punktschätzer für die Sensitivität von 86 % und für die Spezifität von 40 %, Rud 2005 lieferte hingegen Punktschätzer für die Sensitivität von 44 % und für die Spezifität von 77 %.

- ORAI

Gourlay 2005 und Machado 2008 untersuchten die Trennwerte ≥ 8 bzw. ≥ 9. Gourlay 2005 dokumentierte mit 76 % einen höheren Schätzwert für die Sensitivität als für die Spezifität mit 48 %. Der Trennwert ≥ 9 bei Machado führte nur zu wenig besseren Werten (81 % und 53 %). Rud 2005 war zu diesen ORAI-Trennwerten keine Auswertungen zu entnehmen, allerdings lagen für die von Rud 2005 untersuchten Trennwerte von > 10 und > 11 die Schätzer für die Sensitivität bei 44 % und 3 %.

- OSIRIS

Gourlay 2005, OSTEODENT und Sedrine 2002 untersuchten den OSIRIS < 1. Die Punktschätzer für die Sensitivität lagen zwischen 64 % und 79 % bzw. für die Spezifität zwischen 51 % und 80 %. Sedrine 2002 untersuchte die Trennwerte -8 bis 12, von denen für den vorliegenden Bericht nur die Trennwerte -3 bis 0, sowie der Trennwert 2 und 3 berücksichtigt wurden. Der höchste Schätzer von diesen für die Sensitivität wurde für den Trennwert < 3 berichtet und lag bei 94 % (Spezifität: 39 %). Für die übrigen Trennwerte lagen entweder die Schätzer für die Sensitivität oder für die Spezifität unter 20 %.

- Weitere Risikoscores

Sechs weitere Riskoscores wurden nur vereinzelt untersucht: ABONE, Gewichtskriterium,, Alter, Risikoscore nach einer niederländischen Leitlinie, die sogenannte Case finding strategy based on the presence of a major risk factor (CFMRF) sowie OSTA als Sonderfall des OST.

Machado 2008 untersuchte den ABONE ≥ 2, das Gewichtskriterium < 70 kg und das OSTA < 2. Für die Gesamtgruppe lagen die Punktschätzer für alle Risikoscores zwischen 71 % und 78 % mit Werten für die Spezifität von 45 % bis 64 %.

In der OSTEODENT-Studie wurde das Alter untersucht, aber es wurde der Trennwert nicht genannt, sodass dieses Ergebnis nicht eingeordnet werden kann. Der Risikoscore nach einer niederländischen Leitlinie (Verdijk 2009) zeigte für die Sensitivität einen sehr niedrigen Wert von 22 % mit einem Wert für die Spezifität von 84 %.

Für den von Rud 2005 untersuchten Kriterienkatalog CFMRF mit dem Trennwert > 0 ergab sich ein Schätzer für die Sensitivität von nur 19 %, während der für die Spezifität bei 85 % lag.

Die folgende Übersicht zeigt, für welche Ergebnisse der oben beschriebenen Studien ein Homogenitätstest der potenziell zu poolenden Ergebnisse berechnet werden konnte.

Trennwert DXA	Indextest und Trennwert	Studienname
T ≤ -2,5	OST < 2	Gourlay 2005, Machado 2008, Rud 2005

Der Homogenitätstest wies auf Heterogenität hin. Weiterführende metaanalytische Auswertungen wurden dementsprechend nicht durchgeführt.

Messort der zentralen DXA: LWS oder Schenkelhals

Sechs Studien untersuchten für diesen Messort 10 verschiedene Risikoscores bzw. Kriterienkataloge.

- OST

Martinez-Aguilá 2007 und Cadarette 2004 lieferten Auswertungen zum OST < 2. Cadarette 2004 untersuchte neben der validierten Version des OST (in Abbildung 38 als „OSTx“) eine weitere modifizierte Variante (in Abbildung 38 als „OSTxx“). Bei hohen Werten für die Schätzer der Sensitivität (92 % bzw. 96 %) lagen die Werte für die Spezifität bei 40 % bis 46 %. Martinez-Aguilá 2007 berichtete Werte von 70 % bzw. 59 %.

Ein Homogenitätstest wurde nicht durchgeführt, da für die Ableitung des T-Scores bei Martinez-Aguilá 2007 eine eigene Referenzpopulation eingesetzt wurde bzw. bei Cadarette 2004 die Angaben hierzu fehlten.

- ORAI

Die Schätzer für die Sensitivität des ORAI > 8 lagen in den 3 Studien zwischen 64 % und 94 %. Für die Spezifität wurden Schätzer von 39 % bis 60 % berichtet.

- OSIRIS

Nur Martinez-Aguilá 2007 beschrieb Ergebnisse zum OSIRIS zu einem Trennwert von ≤ 1. Der Schätzer für die Sensitivität lag bei 58 % und der Schätzer für die Spezifität bei 68 %.

- Gewichtskriterium

Die Testgüte des Gewichtskriteriums < 70 kg wurde von Cadarette 2004 und Martinez-Aguilá 2007 untersucht. Sie gaben Punktschätzer für die Sensitivität von 93 % und 84 % an und für die Spezifität von 35 % und 33 %.

- Weitere Risikoscores

Die Risikoscores Dubbo Osteoporosis Epidemiology Score (DOEScore) sowie Klinische Risikofaktoren (CFR) wurden von jeweils einer Studie untersucht. Ngyuen 2004 untersuchte den DOEScore > 10 und berichtete Punktschätzer für die Sensitivität von 82 % und für die Spezifität von 52 %.

Von Gnudi 2005 wurde die Testgüte eines Kriterienkatalogs klinischer Risikofaktoren geprüft: Während die Punktschätzer für die Sensitivität für alle analysierten Trennwerte über 90 % lagen, lagen sie für die Spezifität maximal bei 31 %.

Für den von Gasser 2005 untersuchten diagnostischen Kriterienkatalog (Anzahl der Indikationskriterien ≥ 1) lagen für die Identifikation von Frauen mit einem DXA-Trennwert von T < -2,5 die Punktschätzer sowohl für Sensitivität als auch Spezifität unterhalb der Schwelle von 85 %.

Omodei 2008 untersuchte als einzige Studie den BMI mit einem Trennwert von < 20 kg/m^2 als Indexverfahren Der Wert für die Sensitivität lag bei nur 17 %, der für die Spezifität bei 91 %.

Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit hinsichtlich der herangezogenen Referenzkollektive wurden keine metaanalytischen Berechnungen durchgeführt.

Messort der zentralen DXA: Hüfte oder LWS

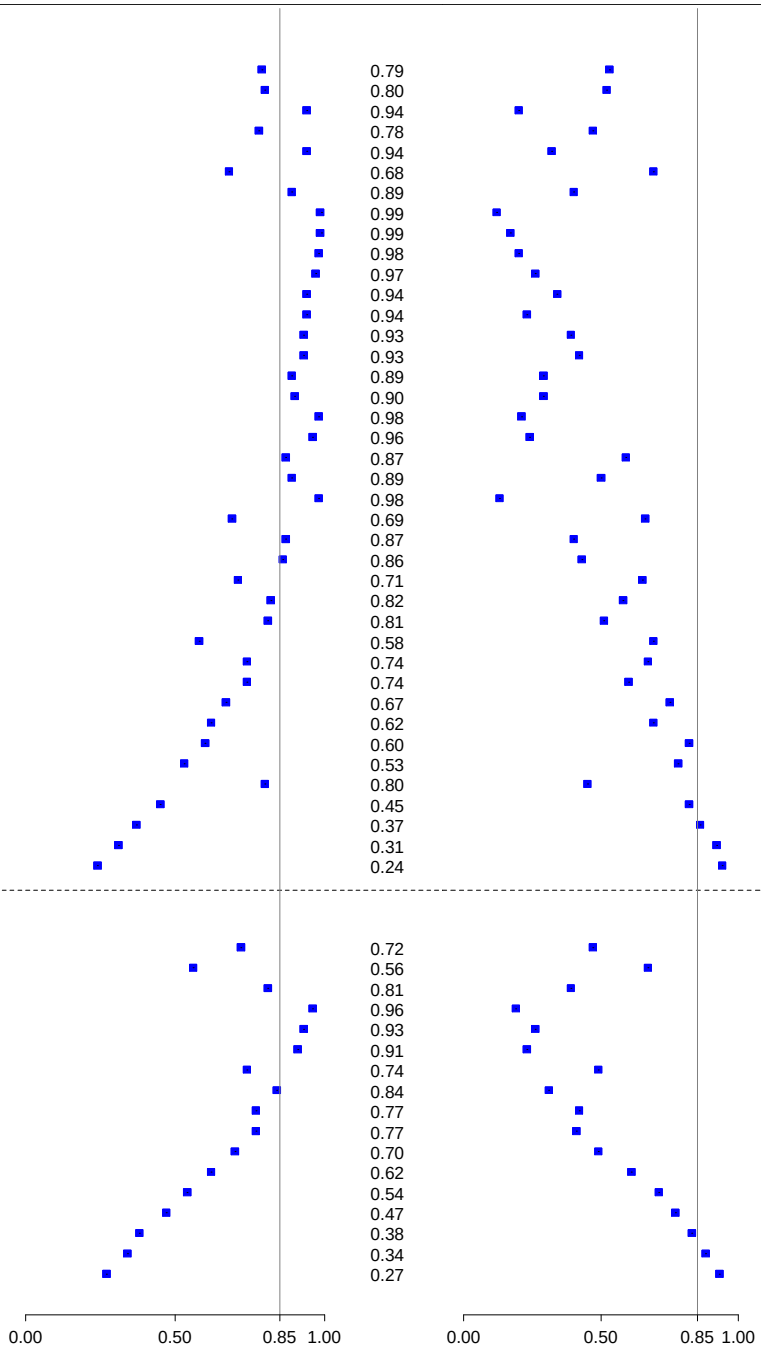
Insgesamt gab es 2 Studien, die für den Referenztest diese Messortkombination herangezogen hatten (Cook 2005, Cass 2006). Die Risikoscores SCORE und ORAI wurden von beiden Studien untersucht. Allerdings zogen sie jeweils unterschiedliche Trennwerte für den jeweiligen Risikoscore heran, sodass keine Vergleichbarkeit der Studien gegeben war. Für alle Auswertungen dieser beiden Studien zeigte sich, dass mindestens einer der Punktschätzer (Sensitivität oder Spezifität) unterhalb der für gepoolte einseitige 95 %-Konfidenzintervalle definierten Schwelle von 85 % lag. Eine weiterführende Betrachtung der Ergebnisse erfolgt daher an dieser Stelle nicht.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,0

In Abbildung 40 und Abbildung 41 sind die Ergebnisse zum Trennwert der zentralen DXA T ≤ -2,0 für Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose dargestellt. Nicht dargestellt wurden die Ergebnisse für Kriterien in Abhängigkeit von der Anzahl der Analysen bei Cadarette 2000, zur Entwicklungskohorte bei Cadarette 2000 und Gnudi 2005 sowie zu Subgruppen für Ungar 2000 und Von Mühlen 1999 (siehe hierzu Tabelle 78).

Risikoscores
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert T <= -2.0

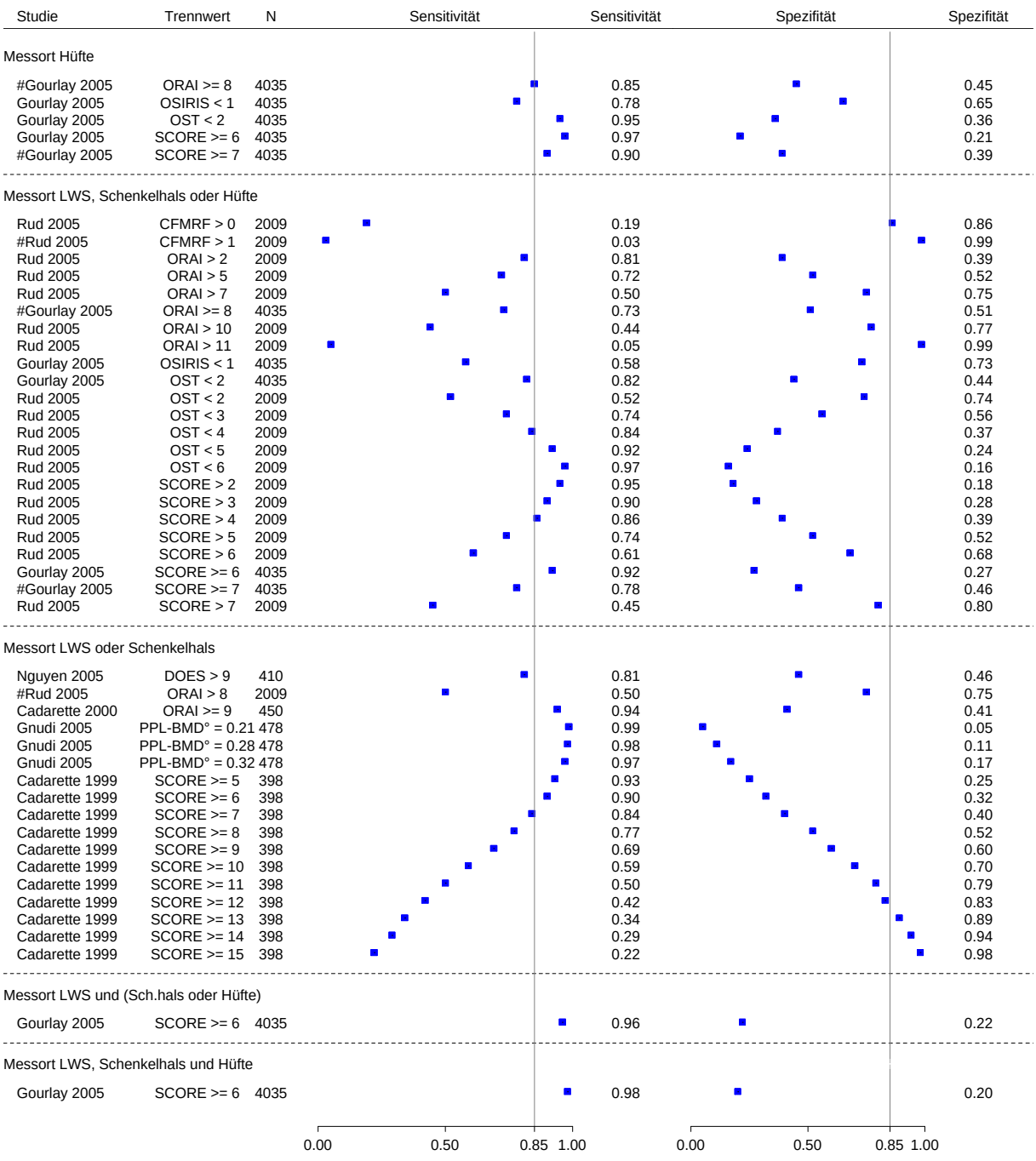
Studie	Trennwert	N	Sensitivität	Spezifität
Messort Schenkelhals				
Cadarette 2001	ABONE >= 2	2365	0.79	0.53
Cadarette 2001	Gewicht < 70kg	2365	0.80	0.52
Cadarette 2001	NOF >= 1	2365	0.94	0.20
#Gourlay 2005	ORAI >= 8	4035	0.78	0.47
Cadarette 2001	ORAI >= 9	2365	0.94	0.32
Gourlay 2005	OSIRIS < 1	4035	0.68	0.69
Gourlay 2005	OST < 2	4035	0.89	0.40
#Lydick 1998	SCORE >= 0	1246	0.99	0.12
#Lydick 1998	SCORE >= 1	1246	0.99	0.17
#Lydick 1998	SCORE >= 2	1246	0.98	0.20
#Lydick 1998	SCORE >= 3	1246	0.97	0.26
#Lydick 1998	SCORE >= 4	1246	0.94	0.34
Cadarette 1999	SCORE >= 5	398	0.94	0.23
Karkucak 2008	SCORE >= 5	177	0.93	0.39
#Lydick 1998	SCORE >= 5	1246	0.93	0.42
#Ayers 2000	SCORE >= 6	312	0.89	0.29
Cadarette 1999	SCORE >= 6	398	0.90	0.29
Cadarette 2001	SCORE >= 6	2365	0.98	0.21
Gourlay 2005	SCORE >= 6	4035	0.96	0.24
Karkucak 2008	SCORE >= 6	177	0.87	0.59
#Lydick 1998	SCORE >= 6	1246	0.89	0.50
Von Mühlen 1999	SCORE >= 6	1013	0.98	0.13
Rud 2005	SCORE > 6	1997	0.69	0.66
Cadarette 1999	SCORE >= 7	398	0.87	0.40
#Gourlay 2005	SCORE >= 7	4035	0.86	0.43
Karkucak 2008	SCORE >= 7	177	0.71	0.65
#Lydick 1998	SCORE >= 7	1246	0.82	0.58
Cadarette 1999	SCORE >= 8	398	0.81	0.51
Karkucak 2008	SCORE >= 8	177	0.58	0.69
#Lydick 1998	SCORE >= 8	1246	0.74	0.67
Cadarette 1999	SCORE >= 9	398	0.74	0.60
#Lydick 1998	SCORE >= 9	1246	0.67	0.75
Cadarette 1999	SCORE >= 10	398	0.62	0.69
#Lydick 1998	SCORE >= 10	1246	0.60	0.82
Cadarette 1999	SCORE >= 11	398	0.53	0.78
#Von Mühlen 1999	SCORE >= 11	1013	0.80	0.45
Cadarette 1999	SCORE >= 12	398	0.45	0.82
Cadarette 1999	SCORE >= 13	398	0.37	0.86
Cadarette 1999	SCORE >= 14	398	0.31	0.92
Cadarette 1999	SCORE >= 15	398	0.24	0.97
Messort LWS				
#Gourlay 2005	ORAI >= 8	4035	0.72	0.47
Gourlay 2005	OSIRIS < 1	4035	0.56	0.67
Gourlay 2005	OST < 2	4035	0.81	0.39
Cadarette 1999	SCORE >= 5	398	0.96	0.19
Cadarette 1999	SCORE >= 6	398	0.93	0.26
Gourlay 2005	SCORE >= 6	4035	0.91	0.23
Karkucak 2008+	SCORE >= 6	177	0.74	0.49
Cadarette 1999	SCORE >= 7	398	0.84	0.31
#Gourlay 2005	SCORE >= 7	4035	0.77	0.42
Cadarette 1999	SCORE >= 8	398	0.77	0.41
Cadarette 1999	SCORE >= 9	398	0.70	0.49
Cadarette 1999	SCORE >= 10	398	0.62	0.61
Cadarette 1999	SCORE >= 11	398	0.54	0.71
Cadarette 1999	SCORE >= 12	398	0.47	0.77
Cadarette 1999	SCORE >= 13	398	0.38	0.83
Cadarette 1999	SCORE >= 14	398	0.34	0.88
Cadarette 1999	SCORE >= 15	398	0.27	0.93



ergebnisgesteuerte Resultate
+ Messort L1-L4

Abbildung 40: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,0), Teil 1

Risikoscores
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert T <= -2.0



ergebnisgesteuerte Resultate
° Klinische Risikofaktoren (CRFs)

Abbildung 41: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,0), Teil 2

Messort der zentralen DXA: Schenkelhals

- OST

Hierzu beschrieb ausschließlich Gourlay 2005 Ergebnisse. Bei einem angelegten Trennwert von OST < 2 lag der Schätzer für die Sensitivität bei 89 % und für die Spezifität bei 40 %.

- SCORE

Sieben Studien beschrieben Testgütekriterien zum SCORE ≥ 6. Die Schätzer für die Sensitivität variierten zwischen 87 % und 98 % und für die Spezifität zwischen 13 % und 59 %. Die Studien zeigten einheitlich: Je höher der Trennwert angelegt wurde, desto niedriger wurden die Werte für die Sensitivität und desto höher die Werte für die Spezifität.

- ORAI

Während Cadarette 2001 für ORAI ≥ 9 Punktschätzer für die Sensitivität von 94 % und für die Spezifität von 32 % angab, lagen die Werte von Gourlay 2005 für ORAI ≥ 8 bei 78 % und 47 %.

- Übrige Risikoscores

Für 4 weitere Risikoscores bzw. Kriterienkataloge (ABONE, Gewichtskriterium, NOF und OSIRIS) lagen nur vereinzelt Ergebnisse vor. Nur für die Kriterien der NOF lag der Punktschätzer der Sensitivität oberhalb der Schwelle von 85 %, für die Spezifität allerdings bei 20 %. Für alle anderen Risikoscores lagen sowohl die Werte für Sensitivität als auch für Spezifität unterhalb von 85 %.

Die folgende Übersicht zeigt, welche Studien potenziell zu poolen waren und für die ein Homogenitätstest berechnet wurde.

Trennwert DXA	**Indextest und Trennwert**	**Studienname**
T ≤ -2,0	SCORE > 6	Ayers 2000, Cadarette 1999, Cadarette 2001, Gourlay 2005, Lydick 1998, Rud 2005, Von Mühlen 1999*
	Jeweils SCORE > 7, > 8, > 9, > 10	Cadarette 1999, Lydick 1998*
* = Bei Karkucak 2008 fehlte die Angabe zum eingesetzten Referenzkollektiv zur Ableitung des T-Scores für die DXA. Die Voraussetzung, um die Ergebnisse zu poolen war somit nicht gegeben.		

Die Tests auf statistische Homogenität wiesen in allen Fällen auf eine heterogene Studienlage. Aus diesem Grund werden die gepoolten 4-Felder-Tafeln hier nicht dargestellt.

Messort der zentralen DXA: Lendenwirbelsäule

Gourlay 2005, Cadarette 1999 und Karkucak 2008 untersuchten für diesen DXA-Messort und T ≤ -2,0 den OST, SCORE, ORAI und / oder OSIRIS.

- OST

Nur Gourlay 2005 untersuchte die diagnostische Güte des OST < 2. Der Punktschätzer für die Sensitivität und die Spezifität lag jeweils bei 81 % bzw. 39 %.

- SCORE

Drei Studien lieferten hierzu Daten: Cadarette 1999 analysierte Trennwerte des SCORE von ≥ 5 bis ≥ 15, Gourlay 2005 bezüglich der untersuchten Gesamtgruppe für den Trennwert ≥ 7 und Karkucak 2008 für den Trennwert ≥ 6. Für die Analysen von SCORE ≥ 6 lag der Punktschätzer bei Cadarette 1999 für die Sensitivität zwar bei 93 %, aber der für die Spezifität nur bei 26 %. Karkucak 2008 zeigte für den gleichen Trennwert hingegen mit 74 % einen deutlich niedrigeren Wert für die Sensitivität. Der Wert für die Spezifität betrug 49 %. Bei Gourlay 2005 lagen die Punktschätzer für die Sensitivität für SCORE ≥ 7 bei 77 %, für die Spezifität allerdings bei 41 % und bei Cadarette 1999 lagen sie für die Sensitivität bei 84 % und für die Spezifität bei 31 %.

- ORAI, OSIRIS, OPERA, Selbstausfüllfragebogen nach Goemaere 1999

Gourlay 2005 beschrieb außerdem Daten für ORAI und OSIRIS. Für ORAI ≥ 8 zeigten sich Schätzer für die Sensitivität von 72 % und für die Spezifität von 47 %. Der Schätzer für die Sensitivität für den Trennwert OSIRIS < 1 lag unterhalb des Wertes für die Sensitivität des ORAI.

Die folgende Übersicht zeigt, für welche Ergebnisse der oben beschriebenen Studien ein Homogenitätstest der potenziell zu poolenden Ergebnisse berechnet werden konnte.

Trennwert DXA	Indextest und Trennwert	Studienname
T ≤ -2,0	SCORE ≥ 6, ≥ 7	Cadarette 1999, Gourlay 2005*
* = Bei Karkucak 2008 fehlte die Angabe zum eingesetzten Referenzkollektiv zur Ableitung des T-Scores für die DXA. Die Voraussetzung, um die Ergebnisse zu poolen war somit nicht gegeben.		

Nur für die Kombination DXA-Trennwert T ≤ -2,0 und SCORE ≥ 6 konnte die Homogenitätsanahme nicht widerlegt werden. Die untere Grenze des gepoolten einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls lag für Sensitivität bzw. Spezifität bei 89,6 bzw. 22,1. Die erforderliche Schwelle von 85 % wurde nicht von beiden Gütekriterien erreicht. Zudem wies, wie oben beschrieben, Gourlay 2005 ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf.

Messort der zentralen DXA: Hüfte

Nur Gourlay 2005 berichtete zu diesem Messort Ergebnisse und dokumentierte die Testgüte der Risikoscores OST < 2 , ORAI ≥ 8, SCORE ≥ 7 und OSIRIS < 1. Für OST < 2 und SCORE ≥ 7 lagen die Punktschätzer für die Sensitivität bei 95 % bzw. 90 %. Nur für OSIRIS < 1 lag der Wert unterhalb von 85 % und für ORAI ≥ 8 genau bei 85 %. Die Werte für die Spezifität lagen allerdings alle zwischen 36 % und 63 %.

Messort der zentralen DXA: LWS, Schenkelhals oder Hüfte

Zwei Studien lieferten Ergebnisse zur diagnostischen Güte von 5 verschiedenen Risikoscores bzw. Kriterienkatalogen mit unterschiedlichen Trennwerten (siehe Abbildung 41).

- OST

Gourlay 2005 und Rud 2005 beschrieben hierzu Ergebnisse zum OST < 2. Gourlay 2005 berichtete einen höheren Schätzwert für die Sensitivität (82 %) bei einem geringeren Schätzwert für die Spezifität (44 %) als Rud 2005 (Sensitivität: 52 %, Spezifität: 74 %).

- SCORE

Die inhaltsgleichen Trennwerte ≥ 7 bzw. > 6 für den SCORE wurden sowohl von Gourlay 2005 als auch von Rud 2005 untersucht. Gourlay 2005 beschrieb Schätzer für die Sensitivität von 78 % und für die Spezifität von 64 %, Rud 2005 berichtete hingegen einen Schätzer für die Sensitivität von 61 % und für die Spezifität von 68 %.

- ORAI

Gourlay 2005 berichtete für den ORAI ≥ 8 mit 73 % einen höheren Schätzwert für die Sensitivität als für die Spezifität mit 50 %. Rud 2005 waren zu diesem ORAI-Trennwert keine Auswertungen zu entnehmen.

- OSIRIS

Gourlay 2005 untersuchte den Risikoscore OSIRIS < 1. Die Schätzer lagen für die Sensitivität lediglich bei 58 % und für die Spezifität bei 73 %.

- Case finding strategy based on the presence of a major risk factor (CFMRF)

Für den von Rud 2005 untersuchten Kriterienkatalog CFMRF ergaben sich für beide untersuchten Trennwerte (> 0, > 1) niedrige Schätzwerte für die Sensitivität (19 %, 3 %) bei höheren Werten für die Spezifität (86 %, 99 %).

Die folgende Übersicht zeigt, für welche Ergebnisse der oben beschrieben Studien ein Homogenitätstest der potenziell zu poolenden Ergebnisse berechnet werden konnte.

Trennwert DXA	Indextest und Trennwert	Studienname
T ≤ -2,0	OST < 2	Gourlay 2005 und Rud 2005
	SCORE > 6, > 7	Gourlay 2005 und Rud 2005

Die durchgeführten Homogenitätstests wiesen jeweils auf statistische Heterogenität. Weiterführende metaanalytische Auswertungen wurden dementsprechend nicht durchgeführt.

Messort der zentralen DXA: LWS oder Schenkelhals

Fünf Studien untersuchten insgesamt 4 Risikoscores, wovon nur ein Risikoscore (ORAI) von mehr als einer Studie untersucht wurde.

- SCORE

Nur Cadarette 1999 untersuchte die Trennwerte des SCORE für die Gesamtgruppe. Ungar 2000 untersuchte unterschiedliche Altersgruppen mit unterschiedlichen Trennwerten. Diese Daten finden sich nicht in Abbildung 41, sondern sind ausschließlich in Tabelle 78 dargestellt. Bei einem SCORE ≥ 6 lagen die Schätzer für die Sensitivität bei Cadarette 1999 bei 90 % und für die Spezifität bei 32 %. Bei Ungar 2000 lagen die Punktschätzer für die Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen für die Sensitivität bei 96 % und für die Spezifität bei 51 %.

- ORAI

Rud 2005 berichtete für die Sensitivität des ORAI > 8 Punktschätzer von 50 % und für die Spezifität von 75 %.

- CFR

Von Gnudi 2005 wurde die Testgüte eines Kriterienkatalogs klinischer Risikofaktoren geprüft: Während die Punktschätzer für die Sensitivität für alle analysierten Trennwerte über 90 % lagen, lagen sie für die Spezifität maximal bei nur 17 %.

Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit hinsichtlich der herangezogenen Referenzkollektive wurden keine metaanalytischen Berechnungen durchgeführt.

Messort der zentralen DXA: LWS und (Schenkel oderHüfte)

Die von Gourlay 2005 publizierten Punktschätzer für den von Lydick 1998 validierten SCORE ≥ 6 zur Identifikation von Frauen mit einem DXA-Trennwert von T < -2,0 lagen für die Sensitivität bzw. die Spezifität bei 96 % bzw. 22 %.

Messort zentrale DXA: LWS und Hüfte und Schenkelhals

Gourlay 2005 untersuchte den SCORE ≥ 6 im Vergleich zur zentralen DXA bei dieser Messortkombination und berichtete Schätzer für die Sensitivität von 98 % und für die Spezifität von 20 %.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0

Die Testgüte der Risikoscores, gemessen an dem Trennwert der zentralen DXA von T ≤ -1,0 wurde nur von wenigen Studien untersucht. Die Punktschätzer für Sensitivität und Spezifität sind in Abbildung 42 dargestellt. Die Daten zur Entwicklungskohorte von Cadarette 2000 finden sich ausschließlich in Tabelle 78.

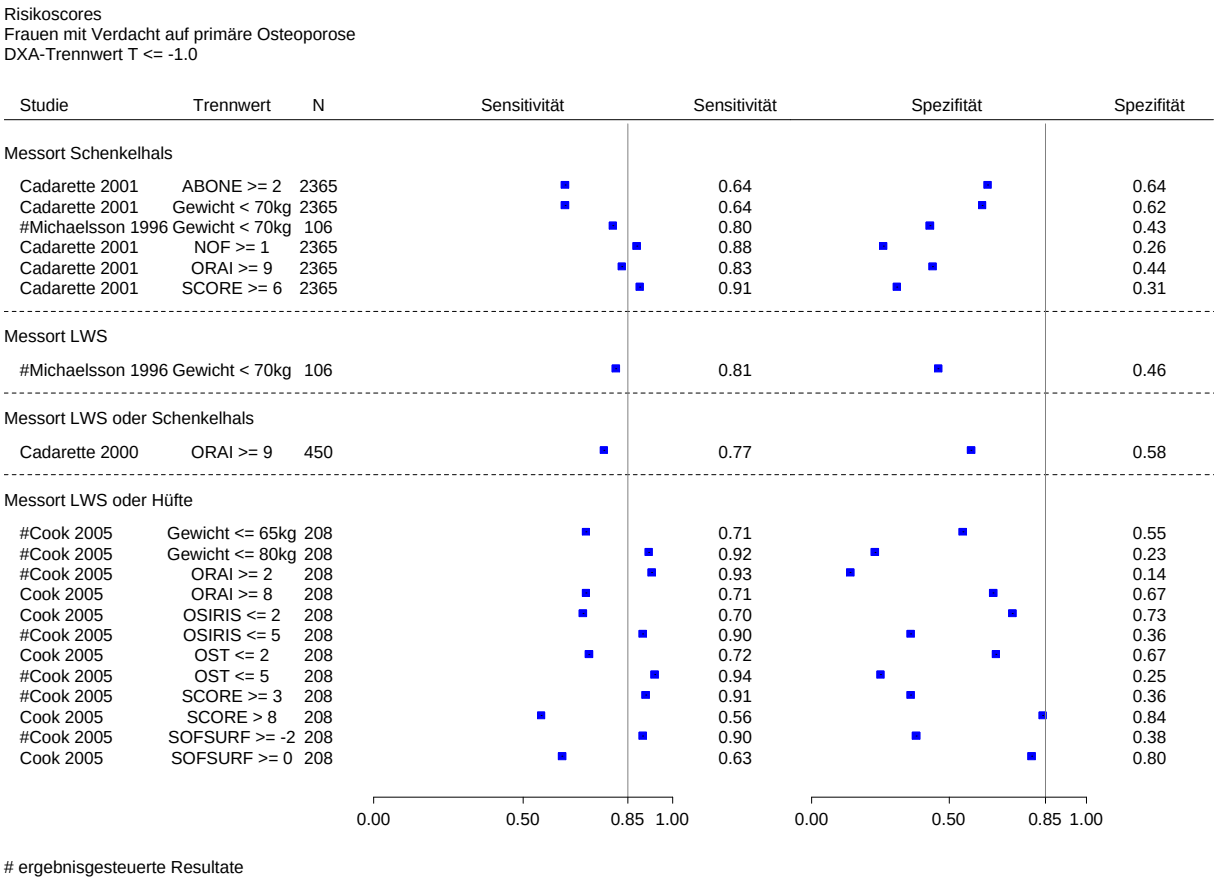


Abbildung 42: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

Messort der zentralen DXA: Schenkelhals

Die Studien Cadarette 2001 und Michaëlsson 1996 lieferten hierzu Daten. Beide Studien untersuchten das Gewichtskriterium mit dem Trennwert < 70 kg als Indextest. Michaëlsson 1996 erreichte für die Sensitivität mit 80 % einen höheren Wert als Cadarette 2001 mit 64 %.

Der Wert für die Spezifität lag hingegen bei Cadarette mit 62 % höher als bei Michaëlsson 1996 mit 43 %. Cadarette 2001 untersuchte außerdem 4 weitere Risikoscores bzw. Kriterienkataloge. Nur für die Kriterien der NOF und SCORE ≥ 6 wurden Punktschätzer für die Sensitivität oberhalb der Schwelle von 85 % berichtet (88 % bzw. 91 %), allerdings bei sehr niedrigen Punktschätzern für die Spezifität (26 % bzw. 31 %).

Messort der zentralen DXA: Lendenwirbelsäule

Auch für diesen Messort untersuchte Michaëlsson 1996 das Gewichtskriterium mit dem Trennwert < 70 kg. Die Ergebnisse waren mit denen für den Messort Schenkelhals vergleichbar und lagen unterhalb der formulierten Mindestanforderung.

Messort der zentralen DXA: LWS oder Schenkelhals

Cadarette 2001 untersuchte hierzu den ORAI ≥ 9, dessen Punktschätzer sowohl für die Sensitivität als auch für die Spezifität deutlich unterhalb von 85 % lagen.

Messort der zentralen DXA: LWS oder Hüfte

Hierzu fanden sich nur in Cook 2005 Daten. Allerdings wurden in dieser Studie hierzu 6 Risikoscores bzw. Kriterienkataloge untersucht. Für die folgenden Risikoscores wurden für die Sensitivität Punktschätzer zwischen 90 % und 94 % berichtet: Gewichtskriterium ≤ 80 kg, ORAI ≥ 2, OSIRIS ≤ 5, OST ≤ 5, SCORE ≥ 3, SOFSURF ≥ 2. Alle Werte für die Spezifität lagen zwischen 14 % und 38 %.

Die folgende Übersicht zeigt, für welche Ergebnisse der oben beschriebenen Studien ein Homogenitätstest der potenziell zu poolenden Ergebnisse berechnet werden konnte.

Trennwert DXA	Indextest und Trennwert	Studienname
T ≤ -1,0	Gewicht < 70 kg	Cadarette 2001, Michaëlsson 1996

Der Test auf statistische Homogenität wies auf eine heterogene Studienlage hin.

Zusammenfassung

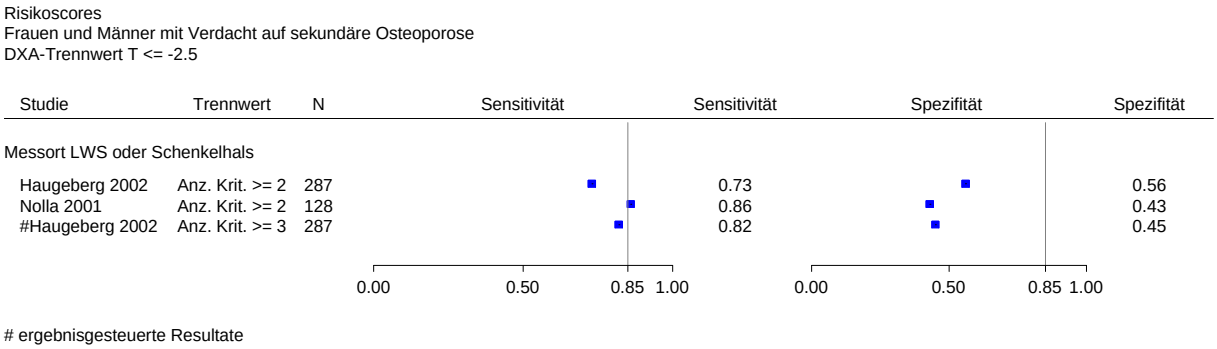
Zusammenfassend können für die Risikoscores bzw. Kriterienkataloge im Vergleich zur zentralen DXA unabhängig von ihren Trennwerten sowie den Messorten bzw. von den Messortkombinationen die nachfolgenden Schlussfolgerungen abgeleitet werden: Bereits an den Punktschätzern war meist schon abzulesen, dass die Testgüte für die Fragestellung des vorliegenden Berichts bei allen untersuchten Indextests nicht ausreichend gut ist. Zudem liegt eine sehr heterogene Studienlage vor. Es wurden nur sehr selten in mehreren Studien dasselbe Gerät für den Referenztest, derselbe Messort, derselbe Trennwert sowie ein vergleichbares

Referenzkollektiv eingesetzt und dazu derselbe Indextest inklusive vergleichbarem Trennwert untersucht. In den Fällen, in denen dennoch Ergebnisse auf Homogenität überprüfbar waren, musste diese Annahme bis auf eine Ausnahme abgelehnt werden, sodass ein gepoolter Schätzer nur in einem Fall berechnet wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass auch hier die Mindestanforderung nicht erfüllt wurde.

Für Frauen mit primärer Osteoporose erfüllt keiner der untersuchten Risikoscores im Vergleich zur zentralen DXA die Mindestanforderung.

5.4.6.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Hierfür lagen die beiden Studien Haugeberg 2002 (Frauen und Männer) und Nolla 2001 (Frauen) vor, in denen die diagnostische Güte der klinischen Risikofaktoren nach Lems und Dijkmans 1998 für Personen mit rheumatoider Arthritis mit der zentralen DXA verglichen wurde. In beiden Studien wurde die DXA-Messortkombination Schenkelhals oder LWS mit den Trennwerten T-Score < -2,5 (siehe Abbildung 43) und T-Score < -1,0 (siehe Abbildung 44) bzw. Z-Score < -1,0 (siehe Abbildung 45) untersucht. Als Trennwert für den Indextest galt jeweils eine Anzahl erfüllter Kriterien von ≥ 2. Haugeberg 2002 weitete seine Untersuchungen um nach Geschlecht stratifizierte Subgruppen aus und untersuchte außerdem eine modifizierte Version des Indexverfahrens (erfüllte Kriterien ≥ 3). Die Ergebnisse zu den Subgruppen finden sich ausschließlich in Tabelle 78.



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 43: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

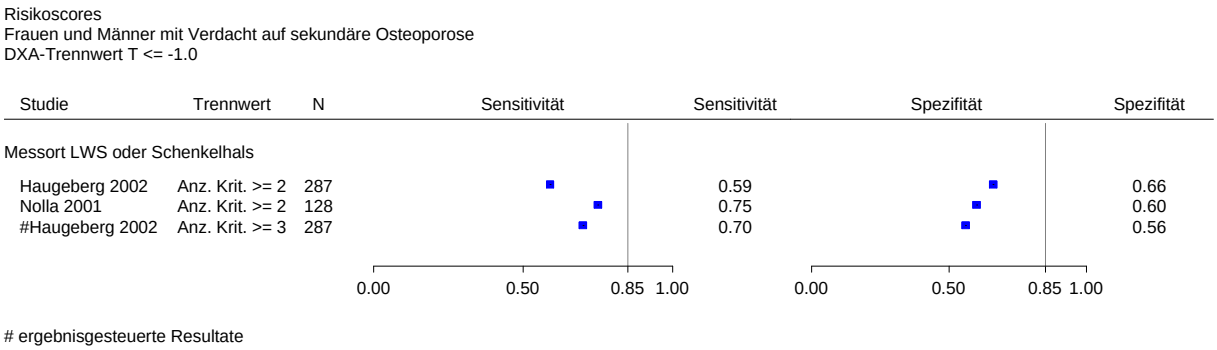


Abbildung 44: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

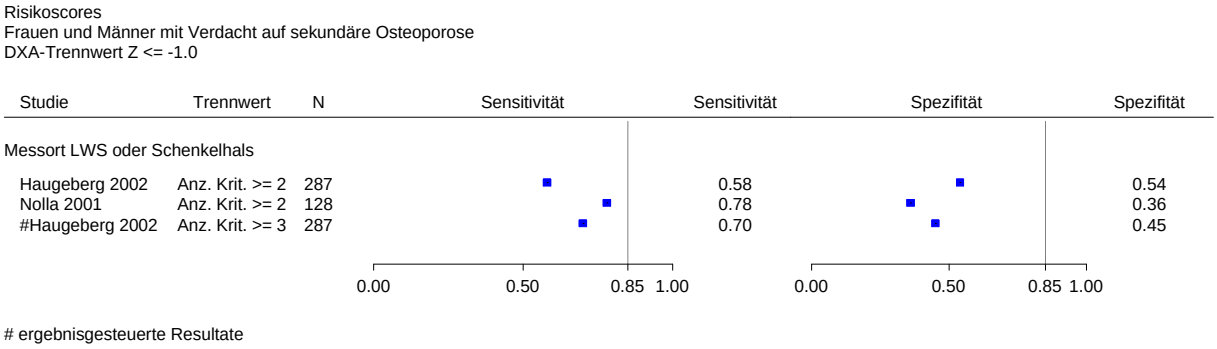


Abbildung 45: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: Z ≤ -1,0)

Nur Nolla 2001 berichtete für die Messortkombination LWS oder Schenkelhals der zentralen DXA mit dem Trennwert T ≤ -2,5 einen Punktschätzer für die Sensitivität knapp oberhalb von 85 %, wobei der Punktschätzer für die Spezifität bei 60 % lag. Haugeberg 2002 bestätigte dieses Ergebnis nicht. Für keinen anderen Trennwert der zentralen DXA bzw. des Indextests zeigten sich bessere Werte.

Ein Poolen der Daten ist nicht sinnvoll, da (1) keine der beiden Studien Punktschätzer für die Sensitivität und Spezifität oberhalb von 85 % lieferte, (2) sich sowohl die untersuchten Populationen als auch die Referenzpopulationen für die Ableitung des T-Scores unterschieden.

Zusammenfassung

Für Personen mit rheumatoider Arthritis erfüllt dieser Kriterienkatalog die Mindestanforderung nicht. Dies gilt für die Messortkombination LWS oder Schenkelhals der zentralen DXA unabhängig vom DXA-Trennwert.

5.4.6.4 Zusammenfassung der Studien zur diagnostischen Güte von Risikoscores im Vergleich zur zentralen DXA

Im Rahmen des vorliegenden Berichts wurden insgesamt 36 Studien zur Untersuchung der diagnostischen Güte von Risikoscores bzw. Kriterienkatalogen im Vergleich zum Goldstandard DXA eingeschlossen. Dabei wurden in 4 Studien männliche Populationen untersucht, 31 Studien analysierten den Indextest an weiblichen Kohorten – zumeist postmenopausalen Frauen – und 2 Studien lagen für Frauen und Männer mit rheumatoider Arthritis bzw. mit Verdacht auf eine sekundäre Osteoporose vor. Eine Studie wird in dieser Aufzählung doppelt genannt, da sie sowohl Männer als auch Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose untersuchte. Drei der Studien wurden auch zur Bewertung der Ultraschallverfahren und 4 der Studien zur Bewertung „sonstiger Verfahren“ herangezogen.

Es wurden ausschließlich Studien herangezogen, die den Goldstandard zentrale DXA als Referenz einsetzten, da weder in Teilziel 1a noch in Teilziel 1b für ein anderes Verfahren ein Nutzen abgeleitet werden konnte.

Die Hauptintention dieser Studien lag darin, die Eignung der untersuchten Risikoscores bzw. Kriterienkataloge zum Auffinden von Personen mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine erniedrigte Knochendichte zu untersuchen. Um allerdings keines dieser Instrumente zu übersehen, das möglicherweise auch als Ersatz für die zentrale DXA eingesetzt werden könnte, wurden sie in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Wie auch bei den Studien zu quantitativen Ultraschallverfahren wiesen auch die Studien zu den Risikoscores eine erhebliche klinische und vor allem „technische“ Heterogenität auf. Auch hier unterschieden sich die Studienpopulationen in der Art ihrer Rekrutierung, den angelegten Selektionskriterien und im Hinblick auf ihre mittleren standardisierten Knochendichteausgangswerte. Bei den untersuchten Frauen schloss beispielsweise die größte Studie 7617 Personen und die kleinste Studie 60 Personen ein, deren mittleres Alter zwischen 55 und 72,5 Jahren lag. Andere Charakteristika wurden in unterschiedlicher Ausführlichkeit beschrieben, sodass ein Vergleich der Populationen nur eingeschränkt möglich ist. In den Studien wurden für den Referenztest verschiedene Geräte, Messorte sowie verschiedene Kombinationen von Messorten und Trennwerten betrachtet. Zudem wurden für die Ableitung der T-Scores verschiedene Referenzpopulationen herangezogen. Die Studien untersuchten außerdem eine Vielzahl von Risikoscores, für die wiederum verschiedene Trennwerte angewendet wurden.

Für 20 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt, für die verbleibenden 16 Studien als hoch. Für den Großteil der Studien lag dies daran, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht sicher auszuschließen war. Hier wurden entweder zu nicht vorab festgelegten Trennwerten Ergebnisse berichtet oder aus ROC-Kurven ausgewählte Ergebnisse präsentiert.

Insgesamt wurden 23 verschiedene Risikoscores bzw. diagnostische Kriterienkataloge untersucht. Die meisten Auswertungen lagen für OST und SCORE vor. Aufgrund der oben beschriebenen Gründe für die heterogene Studienlage konnten nur selten Studien zusammengefasst und auf das Vorliegen statistischer Homogenität überprüft werden. In diesen Fällen wurden mit einer Ausnahme stets heterogene Ergebnisse nachgewiesen. In einer Situation für den DXA-Trennwert T < -2,0 und SCORE > 6 war also das Poolen der Ergebnisse zweier Studien möglich. Es zeigte sich allerdings, dass die untere Grenze des gepoolten einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls von jeweils der Sensitivität und der Spezifität die Schwelle von 85 % nicht erreichte.

Für keine der untersuchten Populationen erfüllte einer der Risikoscores bzw. Kriterienkataloge die Mindestanforderung.

5.4.7 Resultierender Studienpool zur diagnostischen Güte von „sonstigen Verfahren“

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse von insgesamt 21 Studien (25 Publikationen) zur diagnostischen Güte solcher Indextestverfahren subsumiert, zu denen über die systematische Literaturrecherche jeweils maximal 5 Studien zu einem Verfahren aufgefunden wurden. Tabelle 44 gibt eine Übersicht über den Studienpool. Sechs Studien untersuchten mehrere Indextestverfahren im Vergleich zur zentralen DXA und sind daher bereits in Abschnitt zu den Ultraschallverfahren (siehe Abschnitt 5.4.1) und 4 Studien in Abschnitt zu den Risikoscores (siehe Abschnitt 5.4.4) dargestellt. Die Darstellung erfolgt geordnet nach Indextestverfahren und innerhalb der Verfahrensgruppen nach Patientenpopulation. Liegt mehr als eine Studie für eine Patientenpopulation vor, erfolgt die Darstellung der Studien in alphabetischer Reihenfolge.

Tabelle 44: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studienpool

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Periphere DXA-Verfahren			
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Goemaere 2002[a]	Goemaere S et al. J Clin Densitom 2002; 5(3): 219-228.	[157]	ja
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Langton 2000[a]	Langton CM et al. Br J Radiol 2000; 73(865): 31-35.	[169]	ja
Pearson 2003[b]	Pearson D et al. J Clin Densitom 2003; 6(4): 345-351.	[241]	ja
Pouillès 2001	Pouillès JM et al. Osteoporos Int 2001; 12(1): 71-76.	[242]	ja
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
Javaid 2001[a]	Javaid MK et al. Osteoporos Int 2001; 12(9): 788-793.	[191]	ja
RA			
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Hansen 2009	Hansen SJ et al. Acta Radiol 2009; 50(6): 658-663.	[243]	ja
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Gasser 2005[c]	Gasser KM et al. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1353-1362.	[210]	ja
Lippuner 2000[a]	Lippuner K et al. J Clin Densitom 2000; 3(3): 241-249.	[171]	ja
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Erdogan 2009	Erdogan Ö et al. Geriatr Gerontol Int 2009; 9(2): 155-164.	[244]	ja
Klemetti 1994	Klemetti E et al. Scand J Dent Res 1994; 102(1): 68-72.	[245]	ja
OSTEODENT[d]	Devlin H et al. Bone 2007; 40(4): 835-842. Horner K et al. J Clin Densitom 2007; 10(2): 138-146. Lindh C et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 106(2): 285-293. Verheij JG et al. Dentomaxillofac Radiol 2009; 38(7): 431-437.	[53] [52] [246] [225]	ja
SXA			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Boyanov 2005	Boyanov M J Clin Densitom 2005; 8(4): 423-429.	[247]	ja
DXL			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Forogh 2005	Forogh B et al. Iranian Journal of Medical Sciences 2005; 30(1): 34-37.	[248]	ja
Martini 2004	Martini G et al. J Clin Densitom 2004; 7(3): 349-354.	[249]	ja
Salimzadeh 2005	Salimzadeh A et al. Iranian Journal of Radiation Research; 3(2): 69-72.	[250]	ja
Salminen 2005	Salminen H et al. Osteoporos Int 2005; 16(5): 541-551.	[46]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studienpool (Fortsetzung)

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
DXL (Fortsetzung)			
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
De Klerk 2009	De Klerk G et al. Arch Orthop Trauma Surg 2009; 129(2): 251-257.	[251]	ja
DXR			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Maggio 1996	Maggio D et al. Italian Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism 1996; 10(1): 15-18.	[252]	ja
Ward 2003	Ward KA et al. Osteoporos Int 2003; 14(5): 389-395.	[253]	ja
Kombination: Ultraschall + Risikoscore			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Ayers 2000[e]	Ayers M et al. J Bone Miner Res 2000; 15(9): 1850-1855.	[158]	ja
Omodei 2008[e]	Omodei U et al. J Clin Densitom 2008; 11(3): 412-416.	[175]	ja
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
OSTEODENT[c]	Karayianni K et al. Bone 2007; 40(1): 223-229.	[224]	ja
Komibination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
OSTEODENT	Verheij JG et al. Dentomaxillofac Radiol 2009; 38(7): 431-437.	[225]	ja

DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; RA = radiografische Absorptiometrie; SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; SXA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry

a: Auch für quantitative Ultraschallverfahren (siehe Abschnitt 5.4.1).
b: Für diese Studie wurden die Daten nur für die peripheren DXA-Verfahren extrahiert: Daten für quantitative Ultraschallverfahren wurden nicht eingeschlossen, da aufgrund eines Fehlers des Ultraschallgerätes nicht alle Probanden eingeschlossen werden konnten, sondern nur eine Subgruppe von N = 89 Probanden untersucht wurde.
c: Auch für Risikoscores eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.4.4).
d: Auch für Risikoscores eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.4.4), allerdings mit einer anderen Ergebnispublikationen (siehe unten Panoramaaufnahme des Kiefers + OSIRIS).
e: Auch für quantitative Ultraschallverfahren (siehe Abschnitt 5.4.1) und Risikoscores (siehe Abschnitt 5.4.4) eingeschlossen.

5.4.8 Charakteristika der bewerteten Studien zu „sonstigen Verfahren“

5.4.8.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden wird ein Überblick zu Studiencharakteristika, Studienpopulationen, zum Referenz- sowie zum Indextest und zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen gegeben. In Tabelle 45 finden sich detaillierte Angaben zu Studiencharakteristika, und in Tabelle 46 ist ausführlich dargestellt, welche Indextests in den Studien eingesetzt wurden. In Anhang B finden sich alle Details zu den Patientencharakteristika (Tabelle 79), zum Referenztest (Tabelle 80) und zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Tabelle 81).

Die eingeschlossenen Studien untersuchten im Vergleich zur zentralen DXA die folgenden Indextestverfahren:

- periphere DXA (5 Studien),
- Radiografische Absorptiometrie (RA, 3 Studien),
- Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (3 Studien)
- Single-Energy X-Ray Absorptiometry (SXA, 1 Studie)
- Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL, 5 Studien)
- Digital X-Ray Radiogrammetrie (DXR, 2 Studien)
- apparative Verfahren in Kombination mit einem klinischen Score
    - Ultraschall + Risikoscore (2 Studien)
    - Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Risikoscore (in einer Studie [OSTEODENT], die auch unter „Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens“ erwähnt ist, wurde die Panaromaröntgenaufnahme jeweils mit dem OSIRIS bzw. mit dem Alter kombiniert)

Nur für periphere DXA-Messungen, die radiografische Absorptiometrie und das DXL-Verfahren wurden Studien zu verschiedenen Populationen identifiziert, sodass diese Studien getrennt nach Population dargestellt werden. Für alle anderen Verfahren lagen ausschließlich Studien zu Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose vor.

Periphere DXA

Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Für die Gruppe der Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose präsentierte allein die bereits in Abschnitt 5.4.1 zu Ultraschallverfahren dargestellte Studie Goemaere 2002 Daten. Die peripheren DXA-Messungen wurden mit 2 unterschiedlichen Geräten im Bereich des Unterarms und des Fersenbeins durchgeführt. Die Präzision der qualitätsgesicherten Messungen (angegeben als Variationskoeffizient) wurde für alle Messorte beschrieben. Die Generierung von relativen Messgrößen erfolgte anhand von Referenzangaben des Geräteherstellers. Die Ableitung von diagnostischen Trennwerten war Gegenstand der Untersuchung.

Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Periphere DXA-Messungen wurden weiterhin in 3 Studien (Langton 2000, Pearson 2003, Pouillès 2001) an älteren Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose evaluiert. Während Pouillès 2001 in Frankreich durchgeführt wurde, stammen die anderen beiden Studien aus Großbritannien. Langton 2000 ist bereits in Abschnitt 5.4.1 zu den Ultraschallverfahren beschrieben. Die Studienpopulationen von Langton 2000 und Pearson 2003 wurden jeweils in Zentren für metabolische Knochenerkrankungen rekrutiert, für Pouillès 2001 erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen in einer endokrinologischen Krankenhausabteilung.

Die beiden britischen Studien waren mit 91 bzw. 99 Frauen vergleichbar groß, Pouillès 2001 schloss hingegen 234 Frauen ein. Die Frauen bei Pearson 2003 waren mit fast 69 Jahren im Mittel deutlich älter als die Frauen bei Langton 2000 mit durchschnittlich etwa 57 Jahren. Bei Pouillès 2001 fehlte eine diesbezügliche Angabe. Die Frauen in der Studie Pearson 2003 wiesen im Mittel an allen Messorten (LWS, Hüfte, Schenkelhals) deutlich erniedrigte Knochendichtewerte auf. Für Langton 2000 und Pouillès 2001 fehlten diesbezügliche Angaben.

Selektionskriterien wurden nur von Pouillès 2001 beschrieben, diese gingen aber über das Alter und über Knochendichte beeinflussende Erkrankungen bzw. Behandlungen nicht hinaus. Zu Risikofaktoren für das Auftreten einer Osteoporose wurden, mit Ausnahme von (im Normalbereich liegenden) Größen- und Gewichtsangaben bei Pearson 2003 und Pouillès 2001, keine weiteren Angaben gemacht.

Die Referenzmessung erfolgte in allen 3 Studien mit Geräten der Firma Lunar. Als Referenzkollektiv für die Ableitung relativer Messgrößen dienten bei Langton 2001 sowie bei Pearson 2003 Herstellerdaten und bei Pouillès 2001 eine eigene Referenzpopulation. Angaben zur Qualitätssicherung und zur Präzision fanden sich nur für Pouillès 2001.

Die Indexmessung wurde sowohl bei Langton 2000 als auch bei Pearson 2003 am Fersenbein durchgeführt und bei Pouillès 2001 hingegen am nicht dominanten Unteram. Die beiden britischen Studien setzten unterschiedliche Geräte der Firma Lunar ein, Pouillès 2001 ein Gerät der Firma Norland. Auch für die Erhebung per Indexverfahren berichtete ausschließlich Pouillès 2001 Daten zur Qualitätssicherung. Pearson 2003 verwendete zur Generierung von relativen Messgrößen Referenzdaten des Herstellers, Pouillès 2001 zog auch hier Daten einer eigenen Referenzpopulation heran und bei Langton 2000 fehlten entsprechende Angaben in der Publikation. Die Ableitung von diagnostischen Trennwerten war in allen Studien Gegenstand der Untersuchung. Pouillès 2001 definierte darüber hinaus auch 2 Trennwerte vorab.

Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Eine weitere Studie (Javaid 2001), die ebenfalls bereits in Abschnitt 5.4.1 zu Ultraschallverfahren beschrieben ist, untersuchte die diagnostische Testgüte der peripheren DXA in einer Population von 118 Morbus-Crohn-Patientinnen und -Patienten, die in einer gastroenterologischen Ambulanz rekrutiert wurde.

Das mittlere Alter war mit 48 Jahren deutlich niedriger als in den oben genannten Studien. An Risikofaktoren für Osteoporose wurden die lange Krankheitsdauer (14,6 Jahre im Mittel) und ein verhältnismäßig hoher Raucheranteil (61 %) in der Studienpopulation genannt. Knochendichteausgangswerte wurden für die Gesamtgruppe nicht beschrieben, sondern jeweils stratifiziert gemäß ihrer Kortikoideinnahme (stetig, intermittierend, nie) berichtet. Für alle 3 Gruppen wurden im Mittel leicht erniedrigte Knochendichteausgangswerte berichtet, wobei die der Patientinnen und Patienten unter stetiger Einnahme im Mittel niedriger waren als die der anderen Personen.

Schwangere Patientinnen, Personen mit anderen metabolischen und rheumatischen Erkrankungen sowie Personen unter knochenwirksamer Behandlung wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Der Frauenanteil in der Studienpopulation war geringfügig höher als der Männeranteil.

Die Referenzmessung wurde am Schenkelhals durchgeführt, als diagnostisches Kriterium für „erniedrigte Knochendichte“ wurde ein T-Score von < -1,5 angesetzt, wobei die herangezogene Referenzpopulation unklar blieb. Die Indexmessung wurde am Fersenbein mit dem auch in den oben genannten Studien verwendeten Gerät der Firma Lunar durchgeführt. Die Ableitung eines diagnostischen Trennwerts war auch hier Gegenstand der Studie. Javaid 2001 berichtete für alle Messungen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Variationskoeffizient).

RA

Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Eine dänische Studie (Hansen 2009) untersuchte die radiografische Absorptiometrie an Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose. Die Studienpopulation war eine Subgruppe einer populationsbezogenen Beobachtungsstudie, die unter anderem auf die Untersuchung des Knochenstoffwechsels angelegt war (Odense Androgen Study in the Elderly [OAS]). Für diese Beobachtungsstudie wurden 4875 Männer eines Melderegisters zufällig ausgewählt und angeschrieben, von denen 3743 Männer antworteten und 600 in die OAS-Studie eingeschlossen wurden. In die vorliegende relevante Untersuchung wurden davon diejenigen 218 Männer einbezogen, für die Knochendichtemesswerte, erhoben an den Fingergliedern, vorlagen. Das mittlere Alter dieser 218 Männer lag bei etwa 69 Jahren. Mittlere relative Knochendichtewerte wurden nicht berichtet.

Einschlusskriterien die über diejenigen für den Einschluss in die OAS-Studie hinausgehen, wurden nicht berichtet.

Mit einem Gerät der Firma Hologic wurde die Referenzmessung an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte durchgeführt. Als Referenzkollektiv zur Ableitung relativer Messgrößen diente eine eigene männliche Population. Für die Indexmessung an den Fingergliedern wurde ein Gerät der Firma Alara verwendet. Herstellerdaten dienten als Referenzkollektiv. Qualitätssicherungsschritte wurden für die Erhebungen beider Messungen beschrieben.

Die Ableitung eines diagnostischen Trennwerts war Gegenstand der Untersuchung.

Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Die diagnostischen Testcharakteristika der radiografischen Absorptiometrie wurden in 2 monozentrischen Studien aus der Schweiz (Gasser 2005, Lippuner 2000) untersucht. Gasser 2005 ist bereits in Abschnitt 5.4.4 zu den Risikoscores dargestellt. Beide Studienpopulationen bestanden aus älteren Frauen (explizit „postmenopausal“), rekrutiert aus medizinischen Versorgungseinrichtungen.

Insgesamt wurden 525 Frauen eingeschlossen. Allerdings untersuchte Gasser 2005 für den vorliegenden Vergleich nicht die eingeschlossenen 415, sondern nur 192 Frauen (siehe auch Tabelle 79). Das durchschnittliche Alter lag zwischen fast 62 und fast 67 Jahren. Mittlere Knochendichteausgangswerte wurden ausschließlich von Lippuner 2000 beschrieben. Diese wiesen, wie zu erwarten bei älteren Frauen, auf im Mittel leicht erniedrigte Knochendichtewerte hin.

Bei Lippuner 2000 wurden Frauen mit vorbestehenden Knochenerkrankungen von der Studienteilnahme ausgeschlossen. In beiden Studien wurde eine Reihe von relevanten Risiko-

faktoren für Osteoporose dokumentiert, Anhaltspunkte für das Vorliegen von Hochrisikopopulationen konnten hieraus jedoch nicht abgeleitet werden.

Die Referenzmessungen wurden in beiden Studien an den zentralen Messorten mit dem gleichen Gerät (Firma Hologic) vorgenommen und es wurde auf eine eigene Referenzpopulation zur Generierung von relativen Messwerten zurückgegriffen. Die Qualitätssicherung war für beide Studien beschrieben bzw. referenziert.

Als Indextest wurde die Auswertung von Röntgenaufnahmen der Fingerglieder an der nichtdominanten Hand durch das OsteoGram System eingesetzt. In beiden Studien wurde eine ausreichende Präzision der Messungen (Präzisionsfehler 1-1,5 %) berichtet. Bei Gasser 2005 fehlte die Angabe eines Referenzkollektivs, bei Lippuner 2000 wurden hierzu Herstellerangaben verwendet.

Bei Gasser 2005 und Lippuner 2000 war die Ableitung diagnostischer Trennwerte Gegenstand der Studien.

Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens

Drei Studien (Erdogan 2009, Klemetti 1994, OSTEODENT) untersuchten die diagnostische Güte der Panoramaaufnahme des Kieferknochens. Erdogan 2009 wurde in der Türkei und Klemmetti 1994 in Finnland durchgeführt. Die OSTEODENT-Studie hingegen war multizentrisch angelegt und wurde in verschiedenen süd-, west- und nordeuropäischen Ländern durchgeführt. OSTEODENT ist bereits in Abschnitt 5.4.4 zu den Risikoscores dargestellt.

Insgesamt wurden 1126 Frauen eingeschlossen, wobei die OSTEODENT-Studie deutlich größer angelegt wurde als die anderen beiden Studien. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag in allen Studien bei ca. 53 bzw. 55 Jahren. Für die OSTEODENT-Studie wurde aus medizinischen Versorgungseinrichtungen rekrutiert, bei Erdogan 2009 hingegen aus der hausärztlichen Routineversorgung heraus. Klemetti 1994 schloss Frauen einer finnischen Beobachtungsstudie namens Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study (OSTPRE) ein. Ziel der OSTPRE-Studie war die Untersuchung von Osteoporose, deren Risikofaktoren und Prävention. Angaben zu mittleren Knochendichteausgangswerten fehlten in allen 3 Studien. Erdogan 2009 gab noch einen weiteren Risikofaktor für osteoporosetypische Frakturen an. Ungefähr ein Drittel der Studienteilnehmerinnen rauchten zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Für die Frauen bei Klemetti 1994 lag die Information vor, dass sie weder an einer endokrinen oder metabolischen Erkrankung litten noch an Erkrankungen des Knochens.

Selektionskriterien waren bis auf das Alter, das Vorliegen einer Schwangerschaft (OSTEODENT) und knochendichtebeeinflussende Erkrankungen bzw. Behandlungen

(Erdogan 2009) nicht beschrieben. Die Auswahl der Frauen für Klemetti 1994 aus der Ursprungskohorte wurde nicht beschrieben.

Alle 3 Studien setzten Geräte der Firma Lunar zur Referenzmessung ein, OSTEODENT verwendete außerdem ein Hologic-Gerät. Zur Generierung von relativen Messwerten wurden von Erdogan 2009 und der OSTEODENT-Studie jeweils Hersteller- bzw. NHANES-Daten verwendet, für ein Zentrum der OSTEODENT-Studie fehlten aber die diesbezüglichen Angaben. Klemetti 1994 verwendete Daten einer eigenen weiblichen Referenzpopulation. Für die Einstufung der Knochendichtemesswerte bei Klemetti 1994 wurde eine 4-stufige Klassifikation eingesetzt: OST 1 (höchste Knochendichte) bis OST 4 (niedrigste Knochendichte). Wofür die Abkürzung OST steht, ging aus der Publikation nicht hervor. Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurden für Erdogan 2009 und die OSTEODENT-Studie beschrieben.

Als Indextest wurden in den Studien unterschiedliche Geräte für die Panoramaaufnahmen eingesetzt. In der OSTEODENT-Studie wurden verschiedene Messparameter bestimmt: der mandibuläre kortikale Index (MCI) (visuelles, dreistufiges Auswertungsschema MCI: Stufe 1 normal, Stufe 2 leichte Defekte, Stufe 3 schwere Defekte), die kortikale Weite des Kieferknochens (MCW) (semi-automatisierte und automatisierte Messung), das trabekuläre Muster sowie intraorale Aufnahmen des Ober- und Unterkiefers. Bei Erdogan 2009 wurden Röntgenaufnahmen des Unterkiefers angefertigt und Erosionsstufen bestimmt. Bei Klemetti 1994 fehlte die explizite Bezeichnung des verwendeten Gerätes. Als Messparameter wurden die kortikale Knochenhöhe, der mandibuläre Panoramaindex (PMI) und ebenfalls der MCI bestimmt. Angaben zur Qualitätssicherung waren jeweils beschrieben.

Für die OSTEODENT-Studie wurden als Trennwert für den Parameter MCI die beiden möglichen, nicht normalen (MCI > 1, MCI > 2) Ergebnisse als Trennwerte ausgewertet, für den Parameter „kortikale Weite“ (MCW) wurde ein Grenzwert von 3 mm herangezogen, der in Vorarbeiten der gleichen Arbeitsgruppe als trennscharf ermittelt wurde. Für die Bestimmung des trabekulären Musters wurde zwischen rarefiziertem trabekulären und heterogen rarefiziertem trabekulären Muster unterschieden. Für die intraoralen Aufnahmen war die Bestimmung eines geeigneten Trennwerts Gegenstand der Untersuchung. Erdogan 2009 untersuchte für den Klemetti-Index folgende Trennwerte: Klemetti-Index ≥ 1 (moderate Erosion) und Klemetti-Index ≥ 2 (schwere Erosion). Klemetti 1994 definierte für die kortikale Knochenhöhe 4 mm (Osteoporose) und 5 mm (erniedrigte Knochendichte) als Diagnosekriterien. Für den MCI verwendete er im Gegensatz zur OSTEODENT-Studie eine ordinale Klassifikation als zu untersuchende Trennwerte. Für den PMI wurde der Trennwert von < 0,38 hinsichtlich seiner diagnostischen Güte untersucht.

SXA

Für die Evaluation der SXA wurde lediglich eine Studie an 402 postmenopausalen Frauen aus Bulgarien identifiziert (Boyanov 2005). Die Studienpopulation wurde sowohl über klinische als auch bevölkerungsbezogene Rekrutierungswege zusammengestellt.

Im Mittel waren die Frauen 60 Jahre alt und ihre Knochendichteausgangswerte leicht erniedrigt. Der Anteil der Frauen mit Vorfrakturen in der Studienpopulation war hoch (26 %), ansonsten war die Risikofaktorkonstellation unauffällig.

Vorbedingung für den Studieneinschluss war das Vorhandensein einer SXA-Aufnahme des Unterarmes mit dem als Indextest spezifizierten Gerät DTX-100 Osteometer, die nicht älter sein durfte als 18 Monate. Frauen mit Knochenerkrankungen oder unter Behandlung mit knochenwirksamen Medikamenten wurden nicht aufgenommen.

Zur Referenzmethode wurden alle relevanten Qualitätsparameter dokumentiert, ebenso zum Indextest. Die relativen Messwerte beider Verfahren wurden mit Referenz auf Herstellerangaben generiert, wobei es sich für das Referenzverfahren um eine US-amerikanische, für das Indexverfahren um eine dänische Population handelte. Die Bestimmung des Trennwerts für den Indextest war Gegenstand der Untersuchung.

DXL

Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Zur Evaluation dieser Technologie wurden 4 Studien an älteren Frauen identifiziert. Zwei Studien aus dem Iran (Forogh 2005, Salimzadeh 2005) und je eine aus Italien (Martini 2004) und Schweden (Salminen 2005). Mit Ausnahme der schwedischen Studie, in die überwiegend bevölkerungsbezogen rekrutiert wurde, wurden die Studienpopulationen in Universitätskliniken zusammengestellt.

Insgesamt wurden 1171 Frauen in den Studien untersucht (Median: 328), wobei Martini 2004 mit 40 Teilnehmerinnen die kleinste Studie war. Das Alter der Frauen war in den Studien sehr unterschiedlich und lag zwischen durchschnittlich 54 und 73 Jahren. Nur Salminen 2005 mit den ältesten Frauen berichtete Knochendichteausgangswerte, die – wie zu erwarten bei älteren Frauen – im Mittel leicht erniedrigt waren. Drei von 4 Studien dokumentieren das Vorliegen von Osteoporoserisikofaktoren, ohne dass eine ausgesprochene Hochrisikopopulation erkennbar wird. Bei Salimzadeh 2005 fehlten entsprechende Angaben.

Genaue Einschlusskriterien wurden in keiner Studie beschrieben; aus der Studie Salimzadeh 2005 wurden Frauen mit schwerer Osteoporose ausgeschlossen, Martini 2004 schloss Frauen mit Frakturen und Degeneration der Wirbelsäule, Amenorrhoe in der Anamnese und Knochenerkrankungen bzw. Frauen unter Behandlung mit knochenwirksamen Medikamenten aus.

Bis auf die schwedische Studie wurde in allen Untersuchungen ein Lunar-Gerät zur Durchführung der zentralen DXA-Messungen verwendet. Martini 2004 führte ausschließlich Messungen an der LWS durch, in den übrigen Studien wurde an der LWS und an der Hüftregion gemessen. Die Bezugspopulation für relative Messwerte ist in allen 4 Studien gegeben, Angaben zur Qualitätssicherung dagegen fehlten. Nur bei Salminen 2005 wurden die zentralen DXA-Messungen mit einem Hologic-Gerät, unter Angabe von Referenzpopulation und Qualitätssicherung durchgeführt.

Die Indexmessung am Fersenbein wurde in den beiden iranischen Untersuchungen und in der italienischen Studie mit dem DXL-Calscan-Gerät durchgeführt während in der schwedischen Studie das Vorgängermodell des gleichen Herstellers zum Einsatz kam. Als Referenzpopulation wurden, wenn angegeben, Herstellerdaten verwendet. Ausführliche Angaben zur Qualitätssicherung und Präzision fanden sich für Martini 2004 und Salminen 2005. Die Identifikation eines Trennwerts für den Indextest war in allen 4 Studien jeweils Gegenstand der Untersuchung.

Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Eine weitere Studie (De Klerk 2009) zur DXL schloss sowohl Frauen als auch Männer ein und wertete diese gemeinsam aus. In die niederländische Studie wurden insgesamt 240 Frauen und Männer aus der Routineversorgung einer ambulanten Osteoporoseklinik eingeschlossen. Es wurden retrospektiv 2 Zeiträume für die Studie betrachtet (Mai bis Juni 2005 und August 2006 bis Januar 2007), in denen die zu untersuchenden Personen sowohl eine zentrale DXA- als auch eine DXL-Messung erhielten. Die angelegten Einschlusskriterien änderten sich zwischen diesen Zeiträumen nicht.

Das durchschnittliche Alter der Personen lag bei 66 Jahren. Die Knochendichteausgangswerte wiesen auf eine erniedrigte Knochendichte hin. Neben Gewicht und Größe, die nicht von der Norm abzuweichen scheinen, wurden keine weiteren Risikofaktoren für osteoporosetypische Frakturen berichtet.

In die Studie wurden Frauen und Männer ab 50 Jahren eingeschlossen, die eine Fraktur nach Bagatelltrauma erlitten hatten.

Für die Referenzmessung an den zentralen Messorten wurde ein Gerät der Firma Hologic eingesetzt. Die Qualitätssicherung des Geräts wurde täglich durchgeführt, genauere Angaben dazu wurden jedoch nicht berichtet. Ebenso fehlten Angaben zum Referenzkollektiv zur Ableitung der relativen Messgrößen.

Zur Indexmessung am Fersenbein wurde das Gerät DXL Calscan der schwedischen Firma Demetech herangezogen. Das entsprechende Referenzkollektiv wurde nicht genannt, eine Qualitätssicherung (ohne genauere Beschreibung) wurde, laut Publikation, regelmäßig durchgeführt.

Die Ableitung eines geeigneten diagnostischen Trennwerts war Gegenstand der Untersuchung.

DXR

Hierzu wurden 2 Studien eingeschlossen, eine kleinere mit 62 älteren Teilnehmerinnen aus Italien (Maggio 1996) und eine umfangreichere mit 216 Frauen und Männern, von denen allerdings nur 123 Frauen ausgewertet wurden, letztere durchgeführt in Großbritannien (Ward 2003). Beide Populationen wurden aus einem klinischen Kontext der Tertiärversorgung rekrutiert.

Die Basisdaten bei Ward 2003 waren nicht nach Geschlecht getrennt angegeben. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Studie waren mit im Mittel 54 Jahren deutlich jünger als bei Maggio 1996 (ca. 70 Jahre). Knochendichteausgangswerte wurden ausschließlich von Ward 2003 berichtet, deren Mittelwert, wie für diese Population zu erwarten, für die Population, leicht erniedrigt war. Die wenigen berichteten Risikofaktoren für Osteoporose lassen in keiner der beiden Studien auf eine Hochrisikopopulation schließen.

Ein- und Ausschlusskriterien sind nur rudimentär beschrieben, Maggio 1996 schloss Frauen mit Knochenerkrankungen und unter knochenwirksamer Behandlung aus.

Für den Referenztest (zentrale DXA) verwendeten beide Studien Geräte der Firma Hologic. Präzisionsangaben wurden in beiden Studien gemacht, das verwendete Referenzkollektiv wurde allerdings nur bei Ward 2003 angegeben.

Für das Indexverfahren erfolgten zunächst Röntgenaufnahmen der Hand mittels konventioneller Röntgentechnologie. Die anschließende Analyse zur Bestimmung der Knochendichte wurde mit unterschiedlichen Programmen vorgenommen. Während bei Ward 2003 das Auffinden eines geeigneten Trennwerts das Ziel der Untersuchung war, definierte Maggio 1996 als Trennwert eine Standardabweichung von 2,5 von einem Mittelwert einer Population aus einer vorangegangenen Untersuchung an, nannte aber diesen Mittelwert selbst nicht.

Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score

Es wurden 3 Studien identifiziert, die die diagnostischen Charakteristika einer Kombination von apparativem Messverfahren mit einem klinischen Score bzw. Risikofaktoren untersuchten (Ayers 2000, Omodei 2008, OSTEODENT). In diesen Studien wurden 4 verschiedene Kombinationen betrachtet:

- Ayers 2000: Ultraschallmessung am Fersenbein kombiniert mit dem SCORE-Instrument
- Omodei 2008: Ultraschallmessung an Fingergliedern kombiniert mit dem BMI

- OSTEODENT: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens jeweils kombiniert mit dem OSIRIS-Instrument bzw. mit dem Alter

Die Studien Ayers 2000 und Omodei 2008 wurden bereits in Abschnitt 5.4.1 zu den quantitativen Ultraschallverfahren beschrieben (für eine Testbeschreibung des SCORE siehe Anhang J). Das Auffinden eines geeigneten Trennwerts war für die untersuchten Kombinationen jeweils Gegenstand der Untersuchung. Omodei 2008 legte zwar vorab einen Trennwert für die Ultraschalluntersuchung fest, für die Untersuchung des BMI als Indextest jedoch nicht.

Die OSTEODENT-Studie wurde bereits im Rahmen der Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens als Indextest beschrieben. Für die Kombination mit dem OSIRIS (für eine Testbeschreibung siehe Anhang J) wurde die kortikale Breite des Kieferknochens als Parameter herangezogen. Das Alter hingegen wurde mit der Bestimmung des trabekulären Musters des Kieferknochens kombiniert. Für beide Kombinationen war das Auffinden eines geeigneten Trennwerts Gegenstand der Untersuchung.

Für Details wird auf die jeweiligen Abschnitte in diesem Bericht verwiesen.

Tabelle 45: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Periphere DXA					
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Goemaere 2002	Gent, Belgien	populationsbezogenes Register / Universitätskrankenhaus	235 ältere Männer aus dem Einzugsgebiet	Alter: 70-85 Jahre[b] ambulanter Status[b]	Es wurden explizit keine weiteren Ausschlusskriterien festgelegt
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Langton 2000	Hull, Großbritannien	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, Zentrum für metabolische Knochenerkrankungen[c]	91 Frauen	n. g.	n. g.
Pearson 2003	Nottingham, Großbritannien[c]	Überweisung zur Knochendichtemessung durch das Zentrum für metabolische Knochenerkrankungen / örtliches Krankenhaus	99 Frauen	n. g.	n. g.
Pouillès 2001	Toulouse, Frankreich	Routineversorgung / Endokrinologie, Krankenhaus	234 prä- und postmenopausale Frauen	Alter: 45-60 Jahre Entfernung zum Wohnort < 100 km	die Knochendichte beeinflussende Medikamente und Erkrankungen[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Periphere DXA (Fortsetzung)					
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose					
Javaid 2001	Southampton, Großbritannien	Universitätskrankenhaus, Gastroenterologische Ambulanz	118 Frauen und Männer mit Morbus Crohn	histologisch bzw. radiologisch abgesicherte Diagnose von Morbus Crohn	rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, metabolische Erkrankungen, Schwangerschaft, Einnahme von Bisphosphonaten oder Hormonersatztherapie
RA					
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Hansen 2009	Funen County, Dänemark	populationsbezogene Stichprobe aus Melderegister[e]	218 Männer	Alter 60-74 Jahre phalangeale Knochendichtemessung	n. g.
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Gasser 2005	Bern, Schweiz	Rekrutierung über 90 beteiligte Hausärzte / Universitätskrankenhaus, Poliklinik	415 postmenopausale Frauen	Alter: > 45 Jahre postmenopausal vorliegender Risikofaktor[f]	n. g.
Lippuner 2000	Bern, Schweiz	Rekrutierung durch die zuständigen Hausärzte / Universitätskrankenhaus, Osteoporosezentrum	110 gesunde postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet[g]	Alter: ≤ 80 Jahre postmenopausal[h, i] keine (die Knochendichte beeinflussende) Medikation[i, j]	fortgeschrittene Osteoarthritis, metabolische Knochenerkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Erdogan 2009	Adana, Türkei	Hausärztliche Routine-versorgung / Gynäkologie und Geburtshilfe	108 postmenopausale Frauen	n. g.	die Knochendichte beeinflussende Erkrankungen und Medikamente[k]
Klemetti 1994	Kuopio, Finnland	Teilnehmerinnen der OSTPRE-Studie (5-jährige Längsschnittuntersuchung)	355 postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet	n. g.	n. g.
OSTEODENT	Athen, Griechenland Löwen, Belgien Malmö, Schweden Manchester, Großbritannien	Routine- oder klinische Versorgung (Zahnpflege), Personal der zugehörigen universitären Zentren, Rekrutierungsschreiben / multizentrisch	663 Frauen aus den Einzugsgebieten	Alter: 45-70 Jahre	Schwangerschaft Verdacht auf sekundäre Osteoporose primärer Hyperparathyroidismus unbehandelte Schilddrüsenüberfunktion Malabsorption Leberschäden Alkoholismus

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
SXA					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Boyanov 2005	Sofia, Bulgarien	Überweisung durch Hausärzte oder niedergelassene Spezialisten, Selbsteinweisung, populationsbezogenes Screening (jeweils ein Drittel) / Universitätskrankenhaus, Osteoporosezentrum	402 postmenopausale Frauen	vorbestehende Erhebung der Knochendichte am Unterarm	die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen
DXL					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Forogh 2005	Teheran, Iran	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, Osteoporosezentrum	475 Frauen	n. g.	n. g.
Martini 2004	Siena, Italien	überwiesene Patienten / Universitätskrankenhaus, Zentrum für metabolische Erkrankungen	40 postmenopausale Frauen	n. g.	Amenorrhoe, degenerative Veränderungen der Wirbelsäule, vertebrale Frakturen, die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
DXL (Forsetzung)					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Salimzadeh 2005	Karaj, Iran	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, Osteoporosezentrum	268 postmenopausale Frauen	postmenopausal	Amputationen, Knochendichte < -4 SD, schwere Osteoporose[l]
Salminen 2005	Stockholm, Schweden	populationsbezogene Stichprobe[m], schriftliche Rekrutierung / ambulant (Universitätskrankenhaus)	393 ältere Frauen aus dem Einzugsgebiet	Geburtsjahr 1920-1930[n]	Unterbringung in Pflegeheimen
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
De Klerk 2009	Almelo, Niederlande	Routineversorgung / ambulante Osteoporoseklinik	240 Männer und Frauen	Alter ≥ 50 Jahre, niedrigtraumatische Fraktur	n. g.
DXR					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Maggio 1996	Perugia, Italien	Universitätskrankenhaus, Klinik für Knochenerkrankungen, Osteoporosescreening / ambulant (Universitätskrankenhaus)	62 ambulante ältere Frauen	n. g.	die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien[a]
DXR (Fortsetzung)					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Ward 2003	Manchester, Großbritannien	Überweisung zur Knochendichtemessung / Universitätskrankenhaus, Radiologische Abteilung	216 Männer[o] und Frauen	Alter: 20-80 Jahre Rekrutierung unabhängig von der medizinischen Vorgeschichte / Medikation	n. g.
Kombination: Ultraschall + Risikoscore					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Ayers 2000	Massachusetts, USA	Rekrutierung per öffentliche Zeitungsanzeige / Universitätskrankenhaus, Orthopädisches Zentrum	312 postmenopausale Frauen	Alter: > 50 Jahre postmenopausal	n. g.
Omodei 2008	Brescia und Pisa, Italien	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus	224 postmenopausale Frauen	n. g.	die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen[p]
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
OSTEODENT	*siehe oben: OSTEODENT zu **Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens** (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose)*				
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
OSTEODENT	*siehe oben: OSTEODENT zu **Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens** (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose)*				

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; n. g. = nicht genannt; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; RA= radiografische Absorptiometrie; SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; SD = Standardabweichung; SXA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry

a: Unter Ausschlusskriterien werden alle Ausschlusskriterien der Studien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Unter allgemeingültigen oder selbsterklärenden Kriterien gehören z. B.: Deformitäten am Messort für die Knochendichtemessung.
b: Die Angabe bezieht sich auf den Beginn der Längsschnittstudie.
c: Rückschluss aus Angaben im Text und Ort durch Adressen der Autoren. Explizite Angaben zum Ort der Durchführung wurden nicht gemacht.
d: Endokrine Erkrankungen, Malabsorptionssyndrom, rheumatoide Arthritis, Behandlung mit Thyroxin, oralen Kortikosteroiden, Vitamin D und / oder Kalzium, Bisphosphonaten sowie Östrogen, Entfernung der Eierstöcke sowie Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr.
e: Subgruppe der Odense Androgen Study Population.
f: Hypogonadismus, gastrointestinale Erkrankungen, Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden (> 3 Monate, > 7,5 mg Prednisolon pro Tag), Hysterektomie, Ovariektomie, niedrige tägliche Kalziumzufuhr, positive Familiendisposition, Nikotinmissbrauch (> 10 Zigaretten pro Tag), Substitution mit Thyroidhormonen und / oder potenzielle Manifestationen einer Osteoporose (Frakturen nach Bagatelltrauma oder Reduktion der Körpergröße um mehr als 3,5 cm).
g: Diese Angabe bezieht sich auf die rekrutierten Teilnehmer, da der Publikation keine weiteren Angaben zum Probandenfluss zu entnehmen sind. Die Auswertungen im vorliegenden Bericht wurden unter der Annahme vorgenommen, dass alle rekrutierten Probanden auch ausgewertet wurden.
h: Länger als 5 Jahre.
i: Nicht eindeutig als Selektionskriterium beschrieben, vermutlich war es aber als solches definiert.
j: Bisphosphonat, Kalzitonin, Kalzitrol, Fluorid
k: Metabolische Erkrankungen, Malignität, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nierenerkrankungen.
l: Osteoporose und Fragilitätsfraktur.
m: In der Publikation wird von „hauptsächlich populationsbezogen“ gesprochen. Dies gilt für 300 Probanden der Stichprobe. Für die übrigen 88 Personen wird explizit beschrieben, dass diese nicht populationsbezogen rekrutiert wurden. Diese wurden nachrekrutiert, um die Teilnehmerzahl zu erhöhen.
n: Mittleres Alter bei Studienbeginn 71,3 Jahre. Eine Angabe zur Spanne des tatsächlichen Alters bei Rekrutierung sowie zum Zeitraum der Rekrutierung fehlte.
o: Auswertungen wurden ausschließlich für Frauen vorgenommen. Die Männer konnten aufgrund eines fehlenden Referenzkollektivs (DXR) nicht ausgewertet werden.
p: Schwere Magen-Darm-Erkrankungen sowie Nierenerkrankungen explizit genannt.

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests

Studienname ggf. Publikationsname[a]	**Messgerät**[b]	**Messorte**[c] **/ Parameter**	**Diagnosekriterien / Trennwerte**[d]	**Referenzkollektiv**	**Qualitätssicherung Präzision**[e]
Periphere DXA					
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Goemaere 2002	DXA, Hologic QDR-1000+ (Bedford, Massachusetts, USA)	Nicht dominanter Unterarm (ganzer Unterarm, proximaler Radius, mittlerer Radius, distaler Radius)	Gegenstand der Untersuchung[f]	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherung mittels Phantomerhebungen (nicht näher beschrieben) ganzer Unterarm: 1,0 % proximaler Radius: 0,9 % mittlerer Radius: 1,1 % distaler Radius: 2,4 %
	DXA, Lunar PIXI (Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung[f]	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben), 1,8 %
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Langton 2000	DXA, Lunar PIXI (n. g.)	Fersenbein links	Gegenstand der Untersuchung[g]	n. g.	n. g.
Pearson 2003	GE Lunar PIXI (n. g.)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung[h]	nach Herstellerangaben (amerikanische Population)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	**Messgerät**[b]	**Messorte**[c] **/ Parameter**	**Diagnosekriterien / Trennwerte**[d]	**Referenzkollektiv**	**Qualitätssicherung Präzision**[e]
Periphere DXA (Fortsetzung)					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Pouillès 2001	Norland pDXA (Fort Atkinson, Wisconsin, USA)	Nicht dominanter Unterarm (proximal, distal)	T ≤ -2,5 und T < -1,0[i]	21 junge Frauen < 45 Jahre (Angestellte des Krankenhauses)	Kalibrierung durch Phantomerhebungen (N = 210) Kurzzeitpräzisionj: Distal: 1,92 % Proximal: 1,72 %
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose					
Javaid 2001	Lunar PIXI DXA (Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein rechts	Gegenstand der Untersuchung[k]	n. g.	Qualitätssicherung nach Herstellerangaben, < 2 %
RA					
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Hansen 2009	Alara MetriScan (Alara, Fremont, Kalifornien, USA)	Fingerglieder (nicht dominante Hand)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	Phalangen: 1,7 %

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	Messgerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[d]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Gasser 2005	verfügbare Röntgengeräte (nicht näher beschrieben) Digitalisierung durch OsteoGram Processing System (CompuMed Inc, Kalifornien)	Fingerglieder (nichtdominante Hand)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	Präzisionsfehler: 1-1,5 % Doppelmessung: Ergebnisse gelten als nicht valide, wenn Differenz beider Erhebungen > 2 %
RA (Fortsetzung)					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Lippuner 2000	OsteoGram Processing System (CompuMed, Kalifornien, USA) zur Analyse	Fingerglieder (nichtdominante Hand)	Gegenstand der Untersuchung[l]	nach Herstellerangaben	Präzisionsfehler: 1-1,5 % Doppelmessung: Ergebnisse gelten als nicht valide, wenn Differenz beider Erhebungen > 2 %

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	Messgerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[d]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Erdogan 2009	Planmeca PM 2002 CC Proline (Planmeca Oy, Helsinki, Finnland) Velopex Extra-X (Hexagon International, Harleseden, London, England)	Panoramaröntgenaufnahmen des Unterkieferknochens: Klemetti-Index[m]	Klemetti-Index ≥ 1 Klemetti-Index ≥ 2	n. g.	Bestimmung der Beobachtervariablität: Kappakoeffizient: 0,77 Kendall´s Tau-b: 0,3
Klemetti 1994	OP-10 Röntgenapparat (Instrumentarium n. g., Finnland)	Pantomografie des Unterkieferknochens, Untersuchung von 3 mandibulären Indizes:			
		Kortikale Knochenhöhe	Höhe < 4mm[n], Höhe < 5mm[o]	n. g.	Wiederholungsmessungen an 35 zufällig ausgewählten Teilnehmerinnen durch unabhängigen Begutachter: Reproduzierbarkeit 94 % (Knochenhöhe) bzw. 98 % (MCI)
		MCI[p]	Ordinale Klassifikation: C2 – lakunare Resorption des Knochens oder Rückstände an der kortikalen Schicht C3 – schwere Rückstände, poröse kortikale Schicht	n. g.	
		PMI[q]	PMI < 0,38	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	**Messgerät**[b]	**Messorte**[c] **/ Parameter**	**Diagnosekriterien / Trennwerte**[d]	**Referenzkollektiv**	**Qualitätssicherung Präzision**[e]
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Fortsetzung)					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
OSTEODENT					
Devlin et al. 2007, Horner et al. 2007	Athen, Manchester: Planmeca (Roselle, Illinois, USA)[r] Löwen, Malmö: Cranex III (Soredex, Illinois, USA)[r] Digitalisierung per Kodak LS85 (Eastman Kodak, Rochester, New York, USA)	Röntgenaufnahmen des Kiefers, Bestimmung der MCW[t]: a) manuell initialisiert b) automatisch initialisiert Bestimmung des MCI[s, u]	MCW < 3 mm[t] MCI > 1 MCI > 2[u]	n. g.	Messfehler: 0,25 mm (Unterschied 2er Messungen: ≤ 0,69 mm in 95 % der paarweisen Messungen) Präzisionsfehler: 0 % (automatisierter Prozess) Qualitätssicherung gemäß Europäischer Leitlinie 2004 „Radiation Protection 136“, Luxemburg

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	Messgerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[d]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Fortsetzung)					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
OSTEODENT (Fortsetzung)					
Lindh et al. 2008	Löwen, Athen, Malmö: Planmeca Prostyle Intra (Planmeca Oy, Helsinki, Finnland) Manchester: Siemens Heliodent MD (Siemens Aktiengesellschaft, München, Deutschland) Kodak Insight IP22 Film (Eastman Kodak, Rochester, NY) Dentsply Rinn’s XCP Film Halter (Dentsply International, York, IL)	Periapikale Röntgenaufnahmen des Kiefers (Unter- und Oberkiefer), Bestimmung des trabekulären Musters	3 trabekuläre Muster: - dichtes homogenes trabekuläres Muster - heterogenes trabekuläres Muster - rarefiziertes homogenes Muster[v] Untersuchte Trennwerte[w]: A) rarefiziertes trabekuläres Muster B) heterogenes trabekuläres Muster + rarefiziertes trabekuläres Muster	3 Studienteilnehmer mit charakteristischem trabekulären Muster	Beobachtervariabilität (5 unabhängige Beurteiler): Berechnung der mittleren Interratervarianz (gewichtetes Kappa), Berechnung der Intraratervariabilität durch Wiederholungsmessungen an 10 % der Aufnahmen .

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	Messgerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte[d]	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Fortsetzung)					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
OSTEODENT (Fortsetzung)					
Verheij et al. 2009	Planmeca Promax (Planmeca Oy, Helsinki, Finnland) Planmeca PM2002CC (Planmeca Oy, Helsinki, Finnland) Soredex Cranex Tome (Soredex, Helsinki, Finnland) Soredex Cranex 3+ (Soredex, Helsinki, Finnland) Phosphorplatten, ADC Solo (Mortsel, Belgien)	Panoramaaufnahmen sowie intraorale Aufnahmen des Unter- und Oberkiefers	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	siehe oben

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	**Messgerät**[b]	**Messorte**[c] **/ Parameter**	**Diagnosekriterien / Trennwerte**[d]	**Referenzkollektiv**	**Qualitätssicherung Präzision**[e]
DXL					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Forogh 2005	DXL Calscan (Demetech, Schweden)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (nordeuropäische Referenzpopulation)[x]	n. g.
Martini 2004	DXL Calscan (Demetech, Solna, Schweden)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	Messwiederholungen mit Neuplatzierung n = 3: Osteoporosegruppe: 2,4 % Nicht-Osteoporose-Erkrankte: 1,7 %
Salimzadeh 2005	DXL Calscan (Demetech)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung[h]	n. g.	n. g.
Salminen 2005	DXA-T (Stille, Stockholm, Schweden)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (401 Frauen) und „Calscan-Datenbank“[x]	tägliche Kalibrierung durch Phantomerhebungen, Abweichungen > 2,5 % nicht zulässig, Doppelmessungen nach Neuplatzierung, n = 12: links: 3,6 %, rechts: 5,0 %
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
De Klerk 2009	DXL Calscan (Demetech AB, Solna, Schweden)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung[y]	n. g.	automatische Kalibrierung durch Phantomerhebung vor jeder Messung

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	**Messgerät**[b]	**Messorte**[c] **/ Parameter**	**Diagnosekriterien / Trennwerte**[d]	**Referenzkollektiv**	**Qualitätssicherung Präzision**[e]
DXR					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Maggio 1996	Osteoradiometer QR (n. g.)	nichtdominante Hand: Bestimmung des MI[z]	MI ≤ -2,5 SD[aa]	eigene Referenzpopulation[bb]	2,1 %[cc]
Ward 2003	Philips Medical Systems Super 80 (Eindhoven, Niederlande) Kodak MinR 2000 (Kodak, Rochester, New York, USA) X-Posure (Sectra Pronosco A/S, Dänemark)	nichtdominanter Arm	Gegenstand der Untersuchung[h]	822 nordamerikanische kaukasische Frauen im Alter von 20-79[dd]	in vivo: 0,81 % (einfacher Emulsionsfilm) 0,95 % (zweifacher Emulsionsfilm) Neuplatzierung für Messwiederholungen
Kombination: Ultraschall + Risikoscore					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
Ayers 2000	tragbares Ultraschallmessgerät Sahara (Hologic) SCORE[ee] mit QUS-T-Scores ≥ -0,99	Fersenbein (BUA, SOS, QUI) SCORE (siehe Anhang J)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (NHANES) SCORE[ee]	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben) SCORE: trifft nicht zu
Omodei 2008	DBM Sonic Bone Profiler Device (IGEA, Carpi, Italien)	Phalanx (AdSOS, UBPI)	T-Score < -1,8[ff]	n. g.	n. g.
	BMI	Größe, Gewicht	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	**Messgerät**[b]	**Messorte**[c] **/ Parameter**	**Diagnosekriterien / Trennwerte**[d]	**Referenzkollektiv**	**Qualitätssicherung Präzision**[e]
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
OSTEODENT Karayianni et al. 2007	Athen, Manchester: Planmeca PM2002CC (Helsinki, Finnland) Löwen, Malmö: Cranex 3DC (Soredex, Tuusula, Finnland) sowie: OSIRIS (nach Sedrine, 2002)	Röntgenaufnahmen des Kiefers, Bestimmung der MCW[gg] OSIRIS (Alter, Gewicht, Östrogentherapie, vorbestehende Bagatellfrakturen)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	Qualitätssicherung gemäß Europäischer Leitlinie 2004 „Radiation Protection 136“, Luxemburg[hh] Beobachtervariabilität (5 unabhängige Beurteiler): Berechnung der mittleren Interratervarianz, Berechnung der Intraratervariabilität durch Wiederholungsmessungen an 10 % der Aufnahmen

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studienname ggf. Publikationsname[a]	**Messgerät**[b]	**Messorte**[c] **/ Parameter**	**Diagnosekriterien / Trennwerte**[d]	**Referenzkollektiv**	**Qualitätssicherung Präzision**[e]
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter					
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose					
OSTEODENT Verheij et al. 2009	Planmeca Promax (Planmeca Oy, Helsinki, Finnland) Planmeca PM2002CC (Planmeca Oy, Helsinki, Finnland) Soredex Cranex Tome (Soredex, Helsinki, Finnland) Soredex Cranex 3+ (Soredex, Helsinki, Finnland) Phosphorplatten, ADC Solo (Mortsel, Belgien)	Panoramaaufnahmen sowie intraorale Aufnahmen des Unter- und Oberkiefers Alter	Gegenstand der Untersuchung Gegenstand der Untersuchung	n. g.	Siehe oben zu „Panaromaaufnahme des Kiefers“

BUA = Broadband Ultrasound Attenuation; DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; MCI = mandibular cortical index (mandibulärer kortikale Index); MCW = mandibular cortical width (mandibuläre kortikale Weite); MCI = Mandibular Cortical Index (mandibulärer kortikaler Index); MI = Metakarpalen-Index; n = Anzahl Messwiederholungen; n. g. = nicht genannt; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; PMI = Panoramic Mandibular Index; QUI = quantitative Ultrasound Index; RA = radiografische Absorptiometrie; SD = Standardabweichung; SCORE = Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation; SOS = Speed of Sound; SXA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry

a:Wurden in einer Studie mehrere Indextests untersucht und die testspezifischen Ergebnisse in verschiedenen Publikationen berichtet, erfolgte zur besseren Identifikation der Informationsquelle innerhalb der Dokumentation der Studie zusätzlich eine Gliederung nach Publikationsname.

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

b: Gerätehersteller, Modell, sofern angegeben
c: Hier werden ausschließlich die Messorte aufgeführt, die für die vorliegende Bewertung relevant sind.
d: Definierte Kriterien für die Diagnosesicherung durch das Testverfahren. Ergaben sich ausschließlich aus Darstellung der Ergebnisse untersuchte Trennwerte, erfolgt die Angabe „Gegenstand der Untersuchung“.
e: Angabe als Variationskoeffizient, sofern nicht anders vermerkt.
f: Die Kalkulation der Trennwerte für die höchste diagnostische Güte (möglichst wenig falsch negative und falsch positive Ergebnisse) war Gegenstand der Untersuchung.
g: Kalkulation der Trennwerte in Abhängigkeit von der Spezifität.
h: Bestimmung des optimalen T-Scores war Gegenstand der Untersuchung („optimal“ = nicht näher definiert).
i: Trennwerte waren auch Gegenstand der Untersuchung, hierzu waren aber keine 4-Felder-Tafeln zu erstellen.
j: Doppelerhebung an N = 41 zufällig ausgewählten Probandinnen.
k: Kalkulation eines äquivalenten T-Scores (Vergleich: T = -1,5 DXA Schenkelhals).
l: Kalkulation der Trennwerte (arbiträre Einheiten) in Abhängigkeit von der Sensitivität (90 vs. 95 %).
m: Nach Klemetti et al. 1994 [245]. Klassifikation: 0 = normal, 1 = moderat erodiert, 2 = schwer erodiert.
n: Diagnose Osteoporose (OST 4).
o: Diagnose geringer Knochendichte (OST 3 und OST 4).
p: Verfahren zur Beurteilung von Veränderungen im Mandibularknochen. Ordinale Klassifikation.
q: Nach Benson et al. 1991 [254].
r: Die Angaben bezüglich des Orts des Herstellers sind zu denen anderer Publikationen zum OSTEODENT-Projekt diskrepant. Dies könnte allerdings auch an der unterschiedlich genauen Berichterstattung oder einer multizentrischen Durchführung liegen.
s: Nach Klemetti et al. 1994 [245].
t: Aus Devlin et al. 2007 [53] entnommen. Diese Angabe konnte lediglich aus der Diskussion der Publikation entnommen werden. Es wird für den vorliegenden Bericht davon ausgegangen, dass dieser Trennwert vorab geplant war.
u: Horner et al.2007 [52] entnommen.
v: Nach Lindh et al. 1996 [255].
w: Für die Diagnose einer Osteoporose.
x: Nach Kullenberg et al. 2003 [256].
y: Kalkulation in Abhängigkeit von der diagnostischen Güte (90 % Sensitivität bzw. 90 % Spezifität) war Gegenstand der Untersuchung.
z: Berechnung des MI nach Maggio et al. 1995 [257]. Gemessen wird am Schaft des Mittelhandknochen: externe Breite („external width“ [W]) minus Breite der Knochenmarkshöhle („marrow cavity width“ [M])/ W x 100. Der MI wird in Prozent angegeben.
aa: -2,5 Standardabweichung und Mittelwert einer Referenzpopulation von postmenopausalen Frauen (nach Maggio et al. 1995 [257]).
bb: Aus vorangegangener Studie Maggio et al. 1995 [257] für postmenopausale Frauen.
cc: Mehrfachmessungen anhand von 10 Probanden, innerhalb von einem Monat.
dd: Nach Black et al. 2001 [258].
ee: Nach Lydick et al. 1998 [218]

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

ff: Gilt für beide Parameter (AdSOS, UBPI), nach Benitez et al. 2000 [197]).
gg: Nach Ledgerton et al. 1999 [259].
hh: Zitiert nach: European Commision. Radiation Protection 136. European Guideline on Radiation Protection in Dental Radiology. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2004.

5.4.8.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 47 ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien ohne Unterteilung in Studien- und Endpunktebene dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). In Tabelle 82 (siehe Anhang B) finden sich darüber hinaus die Details zur Bewertung der Kriterien zur Übertragbarkeit.

Wie schon in den vorangegangenen Abschnitten zu Ultraschallverfahren und klinischen Scores wurden auch bei den „sonstigen Verfahren“ in der Mehrzahl der Studien nicht vorab definierte Trennwerte verwendet, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung in den meisten Fällen nicht ausgeschlossen werden konnte. Das Verzerrungspotenzial solcher Studien wird als hoch eingestuft. In der folgenden differenzierten Darstellung wird auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung nur dann eingegangen, wenn eine andere als die Trennwertproblematik zu einer negativen Bewertung führt.

Für voll automatisierte Testverfahren trifft das Bewertungskriterium “Verblindung“ in Tabelle 47 nicht zu. In diesem Fall ist in der entsprechenden Zelle „entfällt“ vermerkt.

Bis auf die Studie Maggio 1996 (DXR) wurde für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Die Gründe hierfür werden im Folgenden geordnet nach Indextestverfahren und Population beschrieben.

Periphere DXA

Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Der Grund bei Goemaere 2002 für das hohe Verzerrungspotenzial war eine nicht auszuschließende ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Auch für Pearson 2003, Langton 2000 und Pouillès 2001 konnte eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Bei Pearson 2003 und Langton 2000 kam hinzu, dass nicht klar nachvollziehbar war, wie viele Personen eingeschlossen bzw. ausgewertet wurden.

Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Ausschlaggebend für das hohe Verzerrungspotenzial bei Javaid 2001 war ebenfalls eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Außerdem lagen Dateninkonsistenzen vor, sodass unklar blieb, wie viele der Patienten dauerhaft bzw. intermittierend Kortikosteroide einnahmen.

RA

Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Auch für Hansen 2009 lag keine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor, wodurch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt wurde.

Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien (Gasser 2005, Lippuner 2000) wurde aufgrund nicht auszuschließender ergebnisgesteuerter Berichterstattung ebenfalls als hoch eingestuft.

Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens

Für alle 3 Studien musste ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet werden. Bei Erdogan 2009 liegt dies daran, dass der Einfluss fehlender Werte auf die Ergebnisse nicht eingeschätzt werden konnte, für Klemetti 1994 und die OSTEODENT-Studie galt, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht vorlag. Zusätzlich war bei der OSTEODENT-Studie geringe Dateninkonsistenz zu verzeichnen; diese alleine führte aber nicht zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

SXA

Bei Boyanov 2005 tragen neben der bereits beschriebenen Trennwertproblematik zu lange Zeitintervalle zwischen Index- und Referenztestdurchführung sowie der intransparente Umgang mit fehlenden Werten zur Bewertung mit hohem Verzerrungspotenzial bei.

DXL

Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

In den Studien Forogh 2005, Salimzadeh 2005 und Salminen 2005 war das hohe Verzerrungspotenzial in erster Linie bedingt durch die Verwendung nicht vorab definierter Trennwerte. Zusätzlich blieb bei Forogh 2005 und Salimzadeh 2005 jeweils die Anzahl ausgewerteter Personen unklar. Für die Studie Martini 2004 führte ausschließlich die intransparente Beschreibung der Anzahl ausgewerteter Personen und damit der unklare Einfluss fehlender Werte auf die Ergebnisse zur Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch.

Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Das hohe Verzerrungspotenzial bei De Klerk 2009 ist neben der nicht ergebnisunabhängigen Berichterstattung auf eine Ausfallrate, die 10 % überschreitet, zurückzuführen.

DXR

Bei Ward 2003 kamen zur Trennwertproblematik Dateninkonsistenzen in den Auswertungen hinzu. Außerdem lagen unklare Informationen zum zeitlichen Abstand zwischen den zu vergleichenden Testverfahren vor sowie ein erheblicher Anteil fehlender Werte. Auch für die Studie Maggio 1996, der ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert wurde, lagen Diskrepanzen hinsichtlich des Trennwertes vor, allerdings sind diese wahrscheinlich auf einen Tippfehler zurückzuführen.

Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score

Für alle 3 Studien wurde ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Ausschlaggebend war jeweils, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Neben der beschriebenen Trennwertproblematik fehlten zum Teil Angaben zur verblindeten Durchführung des Indextests.

Tabelle 47: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Verblindung[a]	Verfügbarkeit klinischer Informationen bei Interpretation des Indextests[b, c]	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungs-potenzial beeinflussen	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
Periphere DXA							
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Goemaere 2002	(ja)[d]	ja	entfällt	entfällt	nein[e]	ja	hoch[f]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Langton 2000	(ja)[g]	unklar[h]	entfällt	entfällt	nein[i]	ja	hoch[j]
Pearson 2003	(ja)[g]	unklar[h]	entfällt	entfällt	(nein)[k]	nein[l]	hoch[j]
Pouillès 2001	ja	ja	entfällt	entfällt	nein[i]	ja	hoch[j]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose							
Javaid 2001	(ja)[d]	ja	entfällt	entfällt	nein[i]	nein[m]	hoch[f]
RA							
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Hansen 2009	unklar[n]	ja	entfällt	unklar[n]	nein[i]	ja	hoch[j]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Gasser 2005	unklar[n]	ja	unklar[n]	unklar[n]	nein[i]	ja	hoch[o]
Lippuner 2000	ja	unklar[h]	unklar[n]	unklar[n]	nein[i]	ja	hoch[j]

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Verblindung[b]	Verfügbarkeit klinischer Informationen bei Interpretation des Indextests[b, c]	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungs-potenzial beeinflussen	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Erdogan 2009	(ja)[g]	unklar[p]	ja	unklar[n]	ja	ja	hoch[q]
Klemetti 1994	unklar[n]	ja	unklar[n]	unklar[n]	(nein)[r]	ja	hoch[j]
OSTEODENT	ja	ja	ja	unklar[n]	nein[s]	ja[t]	hoch[f]
SXA							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Boyanov 2005	nein[u]	unklar[v]	entfällt	entfällt	nein[i]	ja	hoch[j]
DXL							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Forogh 2005	(ja)[d]	unklar[h]	entfällt	entfällt	nein[e, w]	ja	hoch[j]
Martini 2004	(ja)[g]	unklar[h]	entfällt	entfällt	ja	ja	hoch[x]
Salimzadeh 2005	unklar[n]	unklar[h]	entfällt	entfällt	nein[i]	ja	hoch[j]
Salminen 2005	(ja)[d]	ja	entfällt	entfällt	(nein)[k]	ja	hoch[f]
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
De Klerk 2009	(ja)[g]	nein[y]	entfällt	entfällt	nein[i]	ja	hoch[j]

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

Studienname	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Verblindung[b]	Verfügbarkeit klinischer Informationen bei Interpretation des Indextests[b, c]	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungs-potenzial beeinflussen	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
DXR							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Maggio 1996	(ja)[g]	ja	entfällt	entfällt	ja	ja[z]	niedrig
Ward 2003	unklar[n]	nein[aa]	entfällt	entfällt	nein[i]	nein[bb]	hoch[j]
Kombination: Ultraschall + Risikoscore							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Ayers 2000	(ja)[g]	ja	unklar[n]	entfällt	nein[i]	ja	hoch[o]
Omodei 2008	ja	ja	unklar[cc]	unklar[n]	nein[i]	ja	hoch[j]
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
OSTEODENT	ja	ja	ja	unklar[n]	nein[dd]	(ja)[t]	hoch[o]
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
OSTEODENT	ja	ja	unklar[n]	unklar[n]	nein[i]	(ja)[t]	hoch[o]

DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie); RA = radiografische Absorptiometrie; SXA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry; DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

a: Gilt nur für Indextests, die nicht voll automatisiert durchgeführt werden; ansonsten erfolgt die Angabe „entfällt“. Da die DXA (Referenztest) voll automatisiert durchgeführt wird, erübrigt sich eine doppelseitige Verblindung.
b: Gilt nur für Indextests, die nicht voll automatisiert durchgeführt werden; ansonsten erfolgt die Angabe „entfällt“.
c: Für Risikoscores erfolgt ebenfalls „entfällt“, da die Verfügbarkeit klinischer Daten Voraussetzung für deren Berechnung ist.
d: Es wurde lediglich der Begriff „Querschnittsstudie“ angegeben, aber nicht der Zeitraum, der zwischen der Durchführung von Referenz- und Indextest lag.
e: Im Ergebnisteil analysierte Trennwerte waren nicht validiert oder vorab festgelegt.
f: Hohes Verzerrungspotenzial, da ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt bzw. nicht ausgeschlossen werden kann.
g: Genaue Angaben zum zeitlichen Abstand von Index- und Referenztest wurden in der Publikation nicht gemacht; aufgrund der Beschreibung der Studie kann vermutet werden, dass der Zeitraum von 6 Monaten zwischen der Durchführung beider Tests nicht überschritten wurde.
h: Die Anzahl der ausgewerteten Personen blieb unklar. Der Einfluss fehlender Werte ist daher nicht einzuschätzen. Die Auswertungen wurden aufgrund der Annahme vorgenommen, dass alle eingeschlossenen Probanden auch ausgewertet wurden.
i: Berichtete Trennwerte waren ausgewähltes Ergebnis einer ROC-Analyse und / oder nicht vorab festgelegt.
j: Mehrere Kriterien sind als unklar oder negativ bewertet, insbesondere die Ausfallrate und die Einschätzung der ergebnisgesteuerten Berichterstattung.
k: Für die Mehrheit der Messorte wurden die analysierten Trennwerte nicht validiert oder vorab festgelegt.
l: Für den Messort Schenkelhals finden sich diskrepante Angaben für Sensitivität und Spezifität zwischen Abbildung und Tabelle.
m: Inkonsistente Angaben zur Anzahl der Personen: So schwankten bspw. die Angaben derjenigen, die stetig oder intermittierend Kortikosteroide eingenommen haben, zwischen 86 und 91. Für die Personen, die nie Kortikosteroide eingenommen haben, aber in die Studie eingeschlossen wurden, wurden ohne Angabe von Gründen keine Ergebnisse zur diagnostischen Güte dargestellt.
n: Hierzu fanden sich keine Angaben in der Publikation.
o: Mehrere Kriterien werden als unklar oder negativ bewertet, insbesondere die Einschätzung der ergebnisorientierten Berichterstattung.
p: Anzahl der eingeschlossenen Personen wurde nicht berichtet.
q: Die Ausfallrate ist nicht einzuschätzen.
r: Berichtete Trennwerte waren mehrheitlich nicht vorab festgelegt.
s: Teile der Auswertungen sind Ergebnis einer ROC-Analyse. Zusätzlich gibt es verschieden hohe Raten nicht von den Beurteilern diagnostizierter Patienten, jedoch stets < 4,5 %.
t: Zwischen den Mehrfachpublikationen zur Studie gab es eine Diskrepanz bezüglich der berichteten Fallzahl: Während Devlin et al. [53] 652 Probanden berichteten, waren es bei Horner et al. 2007 [52] N = 653. Bei Lindh et al. 2009 [246] und Verheij et al. 2009 [225] fanden sich zur Anzahl eingeschlossener Personen keine Angaben. Die Diskrepanzen führten auch zu geringfügig abweichenden Prävalenzangaben.
u: Die Zeit zwischen der Durchführung von Referenz- und Indextest variierte zwischen 6 und 18 Monaten (im Mittel 12,1 Monate).
v: In der Publikation wurde beschrieben, dass nicht interpretierbare Ergebnisse von der Auswertung ausgeschlossen wurden; unklar blieb jedoch die Anzahl dieser Fälle.
w: Allerdings gab es eine Diskrepanz zwischen Textfluss und der tabellarischen Darstellung. Eine weitere Tabelle, auf die im Text verwiesen wurde, existierte nicht. Allerdings ist eher ein Tippfehler als Ursache zu vermuten.
x: Hohes Verzerrungspotenzial, da die Höhe der Ausfallrate nicht eingeschätzt werden kann.
y: Ausfallrate > 10 %.

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

z: Es lag allerdings eine Dateninkonsistenz bezüglich der Rate der falsch Positiven und des angelegten Trennwertes vor (es wurde in Abbildungen von Osteopenie, und im Text von Osteoporose gesprochen) – beide Diskrepanzen sind vermutlich allerdings auf Tippfehler zurückzuführen.
aa: Die Gesamtpopulation bestand aus 216 Personen (48 Männern, 168 Frauen). Die Männer (alle hatten bereits eine Röntgenaufnahme erhalten) gingen aufgrund des Fehlens eines adäquaten Referenzkollektivs nicht in die Analyse ein (= 22,2 %). Außerdem gingen von den eingeschlossenen Frauen ebenfalls nicht alle, sondern lediglich 123 in die Auswertung ein (21,8 %).
bb: Dateninkonsistenz innerhalb der Publikation bezüglich der korrekt identifizierten Patienten. So erhält man durch eigene Berechnungen der Personenzahlen aus der angegebenen Sensitivität und Spezifität (aus Abbildung der Publikation) andere Personenzahlen als in der tabellarischen Darstellung der Publikation dokumentiert wurden.
cc: Für den BMI wurden keine Angaben berichtet.
dd: Statt des vorab geplanten Trennwertes (OSIRIS < 1) wurden im Ergebnisteil Analysen für einen anderen Trennwert (OSIRIS ≤ 1) präsentiert.

5.4.9 Ergebnisse zur Testgüte von „sonstigen Verfahren“

Wie bereits für die Studien zu den Ultraschallverfahren und zu den Risikoscores beschrieben, lag für die Studien zu den „sonstigen Verfahren“ eine erhebliche Heterogenität vor.

Die detaillierten Daten zu Trennwerten und Ergebnissen zur Testgüte finden sich in Tabelle 83 in Anhang B, gegliedert nach Verfahren und dabei nach Studienpopulation. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass für keine der untersuchten Populationen eines der Verfahren die Mindestanforderung für einen Indextest im Vergleich zur zentralen DXA erfüllt wurde. Mit einer Ausnahme wurde für alle Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Testgüte der einzelnen Verfahren im Vergleich zur zentralen DXA beschrieben. Alle Ergebnisse zu den Gütekriterien sind qualitativ in Forest Plots dargestellt. Diese sind für jedes Indexverfahren und die entsprechend untersuchten Populationen jeweils nach Trennwerten und Messorten der zentralen DXA sortiert dargestellt.

5.4.9.1 Periphere DXA

5.4.9.1.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Nur eine Studie (Goemaere 2002) verglich die periphere DXA bei Männern mit der zentralen DXA für T ≤ -2,5 an der Hüfte. Für die peripheren DXA-Messungen wurden 4 verschiedene Messorte des Unterarms (ganzer Unterarm, proximaler Radius, mittlerer Radius, distaler Radius) sowie eine Erhebung am Fersenbein herangezogen. Abbildung 46 zeigt die Punktschätzer der Gütekriterien der verschiedenen Vergleiche.

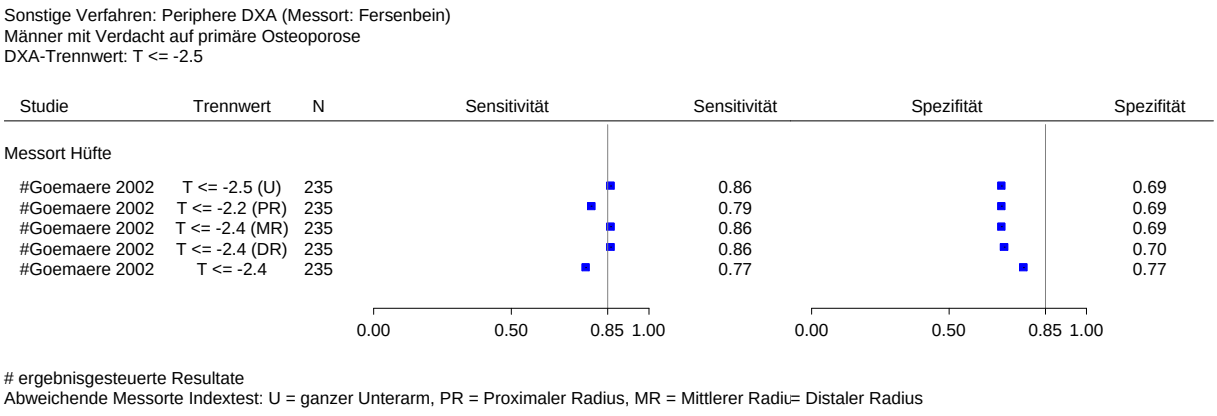


Abbildung 46: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Die Ergebnisse für den Indextest wurden jeweils für die Trennwerte angegeben, für die in ROC-Analysen die höchste diagnostische Güte (geringste Falsch-negativ- und Falsch-positiv-Raten) ermittelt wurde. Die zugehörigen Trennwerte der peripheren DXA lagen zwischen T ≤ -2,5 (ganzer Unterarm) und T ≤ -1,9 (Fersenbein). Die ermittelten Punktschätzer für die Sensitivität variierten zwischen 77,3 % und 86,2 %, für die Spezifität zwischen 68,5 % und 77,4 %. Für keine der Messungen lag der Punktschätzer sowohl der Sensitivität als auch der Spezifität oberhalb der Schwelle von 85 %.

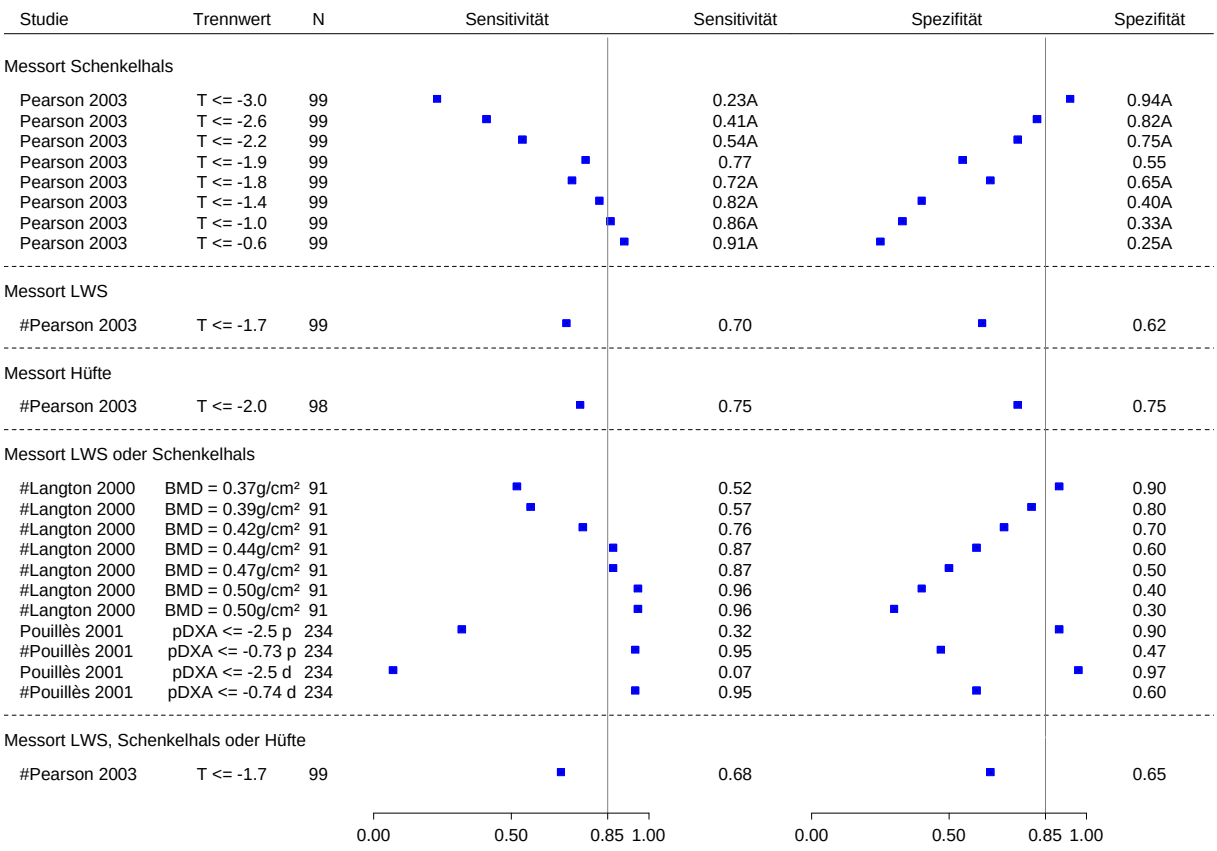
5.4.9.1.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Drei Studien (Langton 2000, Pearson 2003, Pouillès 2001) untersuchten die periphere DXA im Vergleich zur zentralen DXA bei Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose. Sie führten periphere DXA-Messungen am Fersenbein durch, um Patientinnen zu erkennen, die per zentraler DXA mit einem Trennwert von T ≤ -2,5 (Langton 2000, Pearson 2003, Pouillès 2001) und T ≤ -1,0 (Langton 2000, Pouillès 2001) diagnostiziert wurden.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

In Abbildung 47 finden sich die Ergebnisse zu diesem Trennwert. Die Referenzmessungen wurden an 5 unterschiedlichen Messorten bzw. Messortkombinationen für die zentrale DXA-Messung durchgeführt. Dabei wurden in 2 Studien (Langton 2000 und Pouillès 2001) die gleichen Messorte bzw. -kombinationen herangezogen. Die Durchführung der peripheren Messung erfolgte bei Pearson 2003 und Langton 2000 am Fersenbein und bei Pouillès 2001 am nichtdominanten Unterarm.

Sonstige Verfahren: Periphere DXA (Messort: Fersenbein)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: T <= -2.5



ergebnisgesteuerte Resultate, A Abbildung entnommen
Abweichende Messorte Indextest, nicht dominanter Unterarm : p = proximal, d = distal

Abbildung 47: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

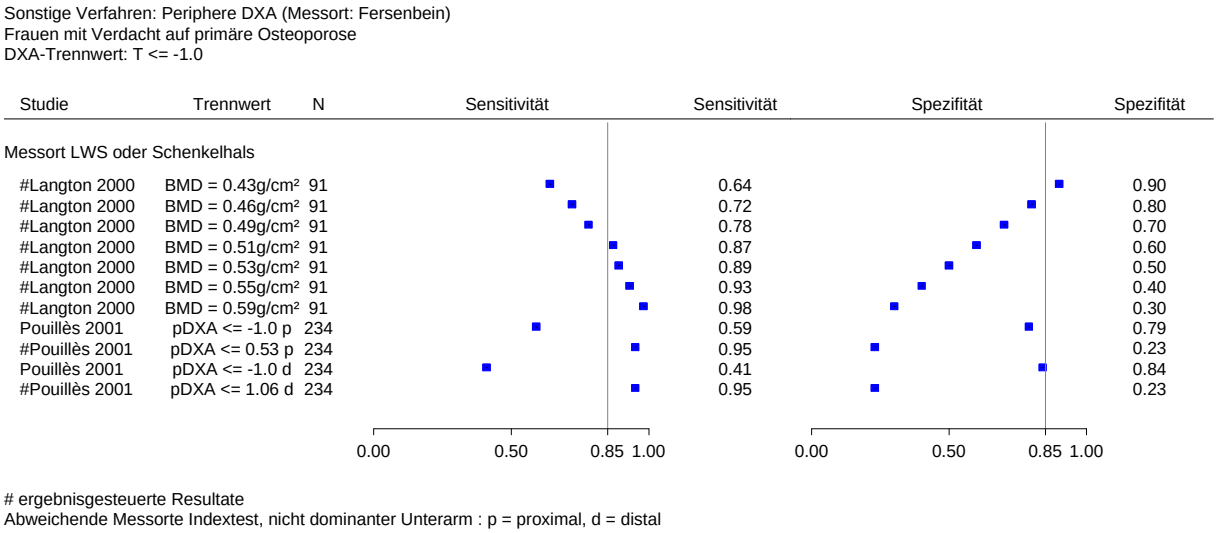
Bei Langton 2000 und Pearson 2003 wurden die Trennwerte für den Indextest aus ROC-Analysen gewonnen, bei Langton 2000 für vordefinierte Punktschätzer für die Spezifität, bei Pearson optimiert für Sensitivität und Spezifität. Pouillès 2001 untersuchte vorab definierte Trennwerte. Pearson 2003 berichtete für alle Messorte Gütekriterien, deren Punktschätzer fast alle unterhalb der Grenze von 85 % lagen, zumindest immer entweder für die Sensitivität oder für die Spezifität. Für die von Langton 2000 untersuchte Messortkombination LWS oder Schenkelhals lagen für 4 Trennwerte der peripheren DXA recht hohe Schätzwerte für die Sensitivität (> 85 %) vor, allerdings gingen diese mit niedrigen Schätzwerten für die Spezifität (≤ 60 %) einher. Auch bei Pouillès 2001 lagen die Punktschätzer für die Sensitivität unterhalb der Grenze von 85 %.

Von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse wurde abgesehen. Aus den Angaben zu den Punktschätzern war bereits abzulesen, dass die Mindestanforderung nicht erfüllt war. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Messorte für die zentrale DXA und für

die periphere DXA herangezogen. Des Weiteren wurden unterschiedliche Referenzkollektive für die Ableitung relativer Messwerte herangezogen oder es lagen diesbezüglich nur unvollständige Angaben vor.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0

Abbildung 48 zeigt hierzu die Ergebnisse von Langton 2000 und Pouillès 2001.



ergebnisgesteuerte Resultate
Abweichende Messorte Indextest, nicht dominanter Unterarm : p = proximal, d = distal

Abbildung 48: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

Auch für diesen Trennwert der zentralen DXA zeigten die Ergebnisse von Langton 2000 und Pouillès 2001 nicht, dass die periphere DXA eine ausreichend gute Testgüte besitzt.

5.4.9.1.3 Frauen und Männer mit sekundärer Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,5

Nur eine Studie berichtete Daten zu einer Risikopopulation für eine sekundäre Osteoporose (Javaid 2001) zum Vergleich der peripheren DXA mit der zentralen DXA (siehe Abbildung 49).

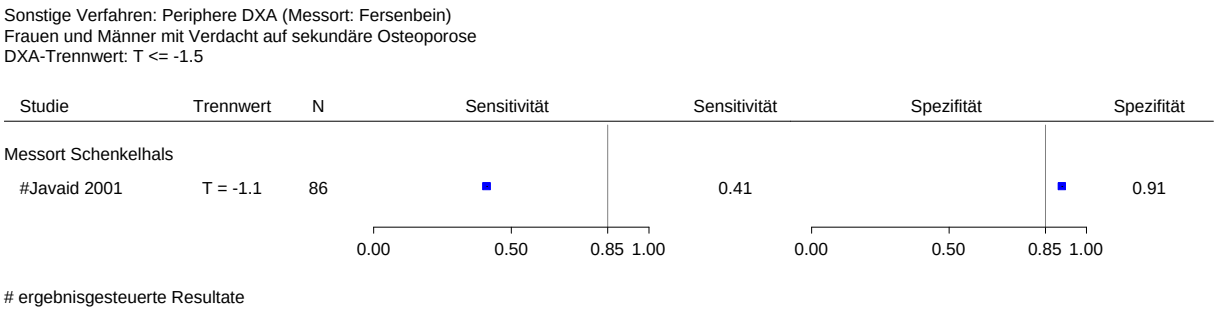


Abbildung 49: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Risikogruppen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,5)

In die Auswertung gingen ausschließlich die Personen mit stetiger oder intermittierender Kortikosteroideinnahme ein. Der berichtete Trennwert für den Indextest wurde aus der Osteopenieprävalenz in der Population und ROC-Analysen ermittelt. Der Punktschätzer für die Sensitivität betrug 41 % bei einem Schätzer für die Spezifität von 91 %.

Zusammenfassung für alle 3 Populationen

Für alle Studien wurde auf die Berechnung von einseitigen 95 %-Konfidenzintervallen verzichtet, da aus den Angaben zu den Punktschätzern bereits abzulesen war, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls den Schwellenwert von 85 % nicht erreichte.

Zusammenfassend erfüllen die Testverfahren mit peripheren DXA-Messungen (Messorte Unterarm, Fersenbein) im Vergleich zur zentralen DXA für keine der untersuchten Populationen die Mindestanforderung.

5.4.9.2 Radiografische Absorptiometrie (RA)

5.4.9.2.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Nur Hansen 2009 untersuchte an Männern die radiografische Absorptiometrie an den Fingergliedern im Vergleich zur zentralen DXA-Messung (siehe Abbildung 50).

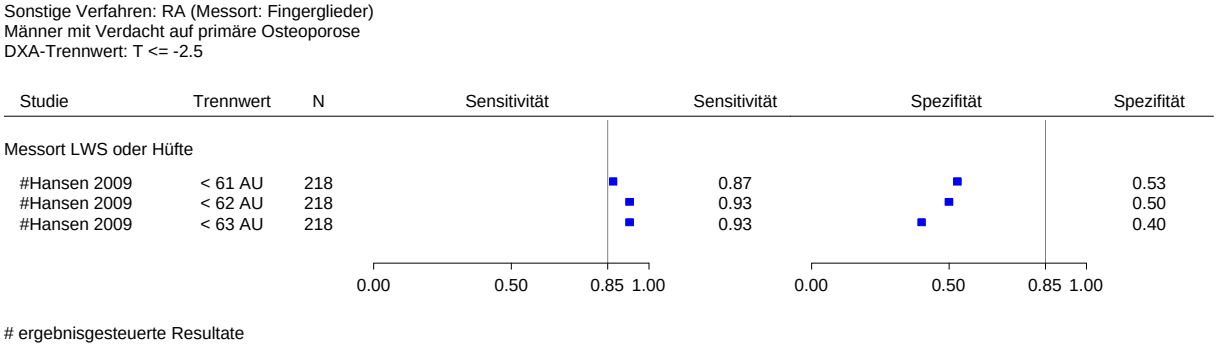


Abbildung 50: Teilziel 3: Indextest: Radiografische Absorptiometrie – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Die abgeleiteten Trennwerte waren Gegenstand der Untersuchung. Für alle berichteten Trennwerte lagen die Punktschätzer für die Sensitivität jeweils über 85 %, für die Spezifität allerdings maximal bei 53 %.

5.4.9.2.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Zwei Studien (Gasser 2005, Lippuner 2000) verglichen die radiografische Absorptiometrie, gemessen an den Phalangen der nicht dominanten Hand mit der zentralen DXA an LWS oder Schenkelhals für Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose.

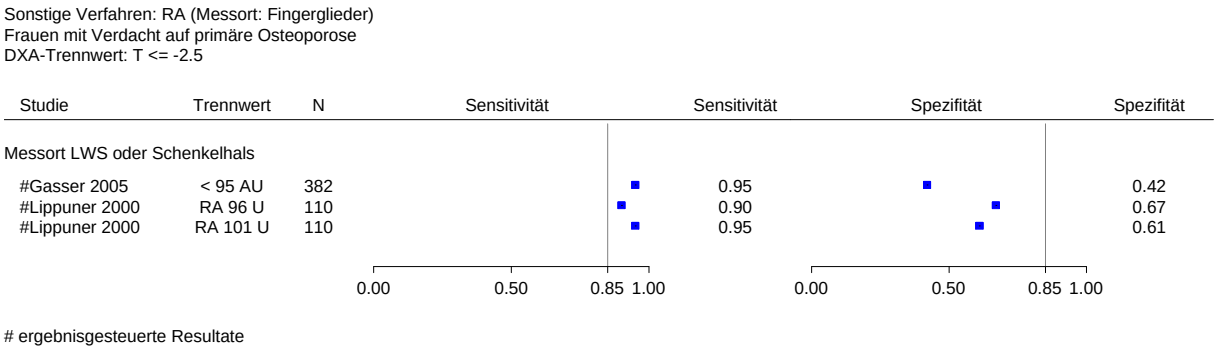


Abbildung 51: Teilziel 3: Indextest: Radiografische Absorptiometrie – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

In den Studien wurde ein Trennwert von 95 bzw. 96 identisch definierten arbiträren Einheiten (AU) verwendet. Beide Studien erzielten mit Punktschätzern für die Sensitivität von 95,4 % (Gasser 2005) und von 90 % (Lippuner 2000) gute Werte während sie für die Spezifität mit 42,2 % bzw. 67 % die Schwelle von 85 % nicht erreichten. Aus diesem Grund wurde auf eine

metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet. Außerdem wurde eine statistische Heterogenität hinsichtlich der Spezifität nachgewiesen. Auch der bei Lippuner 2000 weiterhin untersuchte Trennwert von 101 AU lieferte Ergebnisse in der gleichen Größenordnung.

Zusammenfassung für beide Populationen

Die RA der Fingerphalangen erfüllt im Vergleich zur zentralen DXA weder bei postmenopausalen Frauen noch bei Männern die Mindestanforderung.

5.4.9.3 Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens

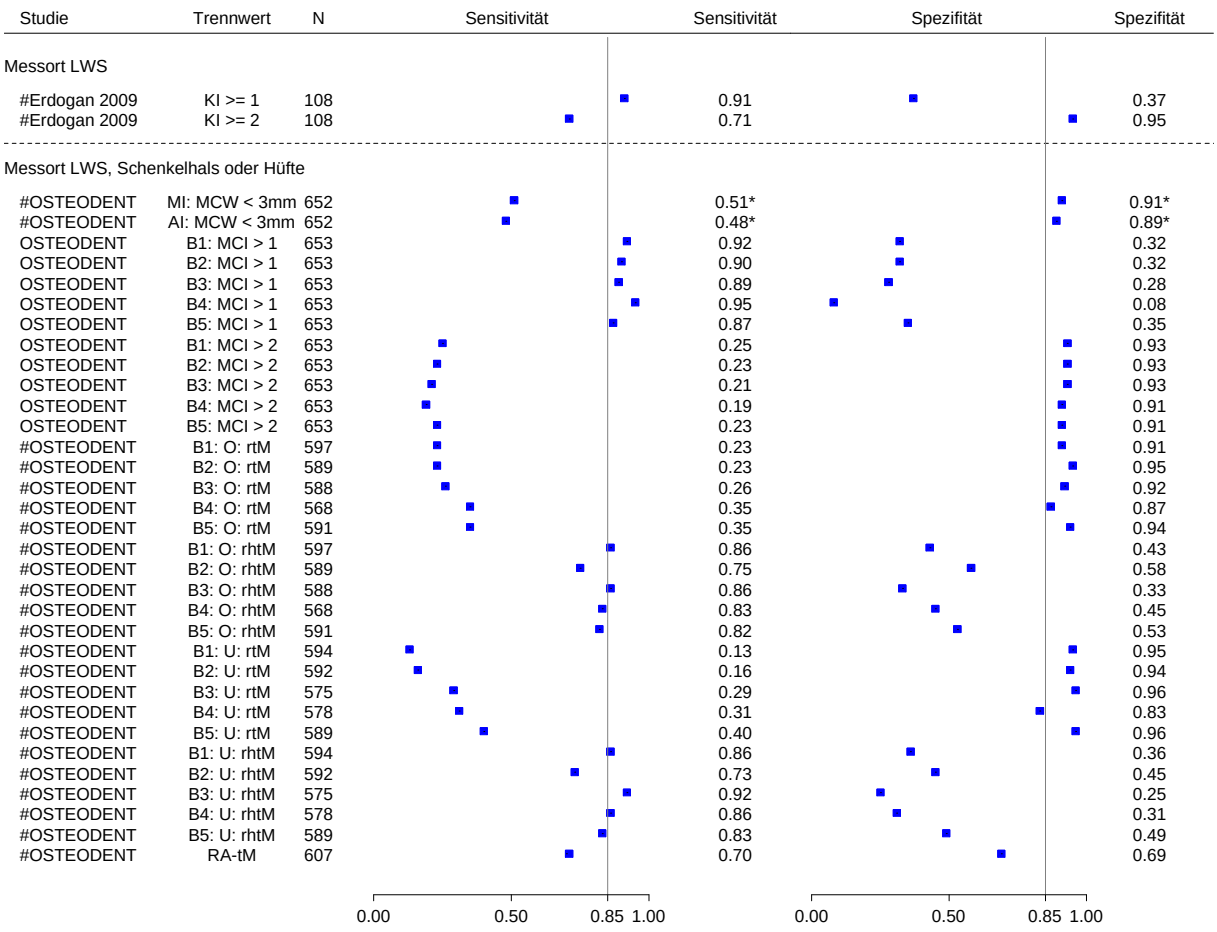
5.4.9.3.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Eine der 3 Studien (Klemetti 1994) verwendetete eine andere Klassifikation zur Diagnose einer Osteoporose und schränkte so die Vergleichbarkeit zu Erdogan 2009 und der OSTEODENT-Studie ein. Während die beiden letztgenannten Studien die relative Messgröße T-Score einsetzte, wurde von Klemetti 1994 ein System mit der Abkürzung OST verwendet (nähere Informationen zur Abkürzung fehlten). Der Trennwert OST 4 entsprach dabei dem diagnostischen Trennwert für die Diagnose einer Osteoporose und OST 3 für die einer erniedrigten Knochendichte.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Die OSTEODENT-Studie untersuchte die Panoramaaufnahmen des Kieferknochens im Vergleich zur zentralen DXA an LWS, Schenkelhals oder Hüfe und Erdogan 2009 ausschließlich an der Hüfte für Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose. In der OSTEODENT-Studie wurden mehrere Messparameter und unterschiedliche Trennwerte untersucht. Erdogan 2009 untersuchte einen weiteren, nicht vergleichbaren Messparameter und Trennwert. Abbildung 52 zeigt die Ergebnisse der OSTEODENT-Studie und von Erdogan 2009.

Sonstige Verfahren: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: T <= -2.5



# ergebnisgesteuerte Resultate
AI = Automatische Initialisierung, MI = Manuelle Initialisierung, B1-B5 = Beurteiler 1 - 5
KI = Klemetti-Index, O = Oberkiefer, U = Unterkiefer
rtM = rarifiziertes trabekuläres Muster, rhtM = rarifiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster
RA-tM = trabekuläres Muster mittels Röntgenaufnahmen des Kiefers

Abbildung 52: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Erdogan 2009 berichtete für den Klemetti-Index ≥ 1 zwar einen Punktschätzer für die Sensitivität von fast 91 %, allerdings lag der Wert für die Spezifität bei 37 %. Für den Trennwert ≥ 2 erreichte der Wert für die Spezifität 95 %, der für die Sensitivität immerhin 71 %.

In einer der Studienpublikationen der OSTEODENT-Studie (Horner et al. 2007) wurden die Ergebnisse für die Auswertung der Röntgenaufnahmen von 671 Frauen nach dem dreistufigen visuellen MCI durch 5 verschiedene Untersucher berichtet. Für den Trennwert MCI > 1 lagen die Punktschätzer für die Sensitivität zwischen 87,2 % und 95,0 % und für die Spezifität

zwischen 7,8 % und 35,4 %. Für den Trennwert MCI > 2 wurden sehr niedrige Punktschätzer für die Sensitivität (zwischen 19,1 % und 24,8 %) bei hohen Punktschätzern für die Spezifität (zwischen 91,2 % und 93,4 %) berichtet. In der Studienpublikation von Devlin et al. 2007 wurden die Ergebnisse automatisierter und semi-automatisierter Auswertungen der gleichen, jetzt digitalisierten Röntgenaufnahmen berichtet. Die interessierende Zielgröße, deren diagnostische Testcharakteristika untersucht wurden, war die kortikale Breite des Unterkieferknochens. Zwei Auswertungsvarianten kamen zur Anwendung: automatische und halb automatische Initialisierung der Messung. Wie bereits oben beschrieben, basierte der verwendete Trennwert von 3 mm auf eigenen Vorarbeiten der Autoren. Beide technische Varianten lieferten recht hohe Schätzwerte für die Spezifität (um 90 %) bei gleichzeitig niedrigen Schätzwerten für die Sensitivität (um 50 %). Zur Bestimmung des trabekulären Musters wurden als Diagnosekriterium eine ordinale Einteilung – rarefiziertes trabekuläres Muster und Kombination aus heterogenem trabekulärem plus rarefiziertem trabekulärem Muster – verwendet. Die Bestimmung wurde jeweils für den Ober- und den Unterkiefer separat durchgeführt. Für das Trennwertkriterium „rarefizierten Muster“ lagen die Punktschätzer für die Spezifität jeweils höher als die der Sensitivität. Für das kombinierte Diagnosekriterium verhielt es sich umgekehrt. Allerdings wurde für keine Indexerhebung beschrieben, dass die Schätzer sowohl der Sensitivität als auch der Spezifität über 85 % lagen. Für den dritten untersuchten Messparameter innerhalb der OSTEODENT-Studie, die Panoramaaufnahmen des Unter- und Oberkiefers zur Bestimmung des trabekulären Musters, für die die Ableitung eines Trennwerts Gegenstand der Untersuchung war, fand sich ebenfalls kein solcher für den die Schätzer der Sensitivität und Spezifität die Schwelle von 85 % erreichten. Beide Werte lagen um die 70 %.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0

Auch für diesen Trennwert lieferte Erdogan 2009 keine Ergebnisse, die zeigten, dass die Schätzer für die Sensitivität und für die Spezifität bei mindestens 85 % lagen (siehe Abbildung 53).

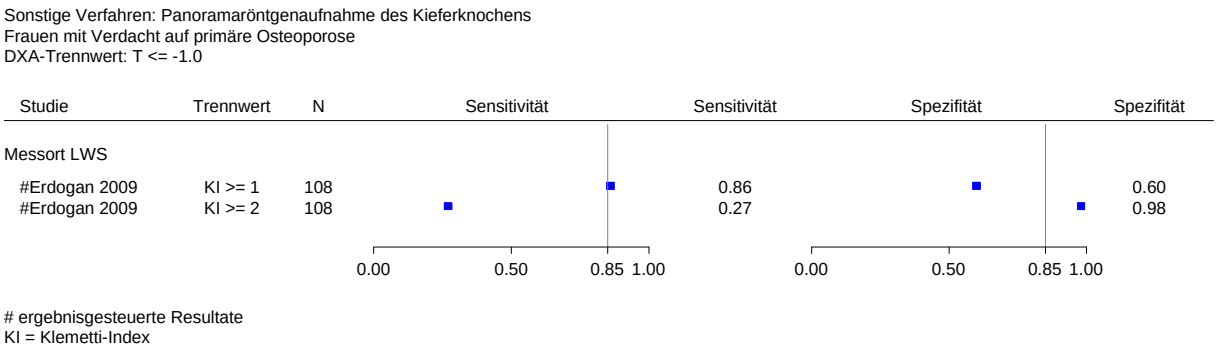
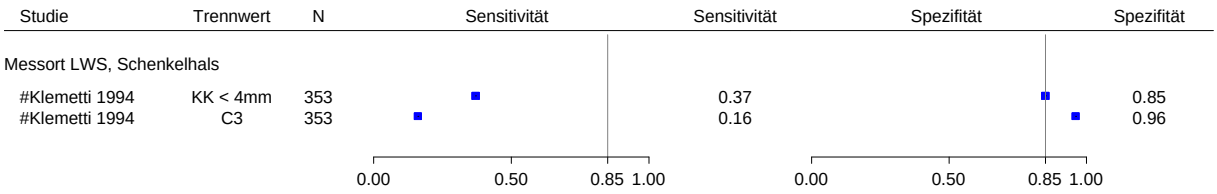


Abbildung 53: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

Trennwert der zentralen DXA: OST 4

Für den Trennwert der kortikalen Knochenhöhe von < 4 mm bzw. der Einteilung C3 (schwere Rückstände bzw. poröse kortikale Schicht) wurden Punktschätzer für die Spezifität von 85 % bzw. 96 % erreicht, während die Schätzer für die Sensitivität maximal 37 % erreichten (siehe Abbildung 54).

Sonstige Verfahren: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: OST 4



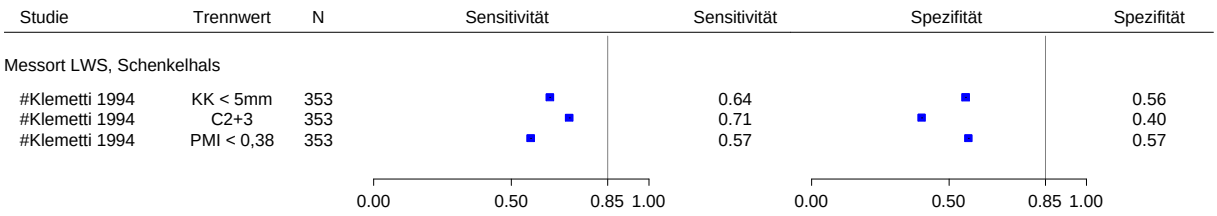
# ergebnisgesteuerte Resultate
KK = Kortikale Knochenhöhe, C3 = schwere Rückstände, poröse kortikale Schicht

Abbildung 54: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: OST 4)

Trennwert der zentralen DXA: OST 3 + 4

Für diesen Trennwert der zentralen DXA lagen die Werte für die Sensitivität und Spezifität für die jeweiligen Trennwerte der Index-Messparameter jeweils unterhalb der Schwelle von 85 %. Der höchste Wert für die Sensitivität lag bei 71 %, für die Spezifität konnte maximal ein Wert von 57 % erreicht werden (siehe Abbildung 55).

Sonstige Verfahren: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: OST 3+4



# ergebnisgesteuerte Resultate
KK = Kortikale Knochenhöhe, C2+3 = lacunare Resorption, (schwere) Rückstände, poröse kortikale Sc

Abbildung 55: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: OST 3 + 4)

Zusammenfassung

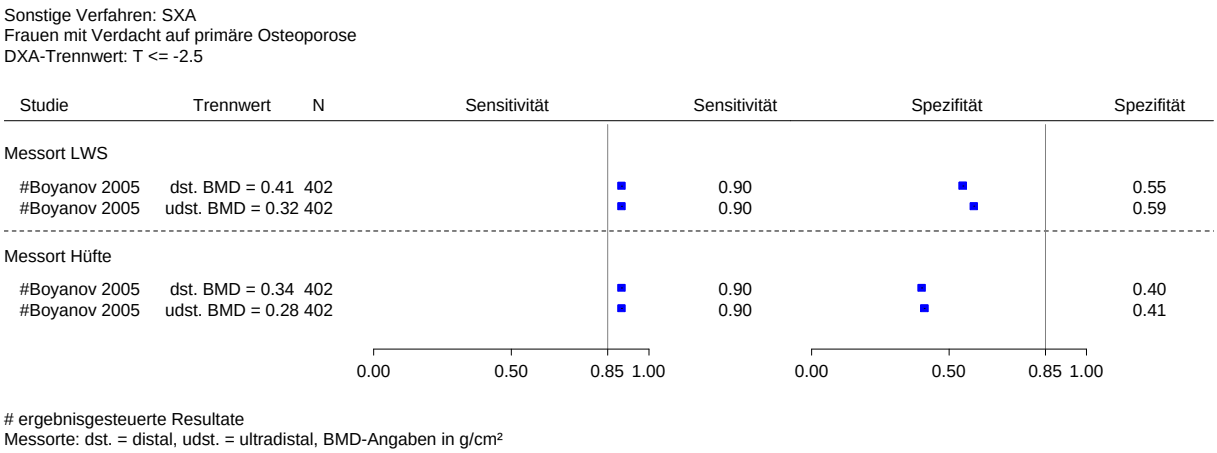
Alle Indexverfahren, die auf Panoramaaufnahmen des Unterkieferknochens beruhten, erfüllten im Vergleich zur zentralen DXA bei postmenopausalen Frauen die Mindestanforderung nicht.

5.4.9.4 Single-Energy X-Ray Absorptiometry (SXA)

5.4.9.4.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Zur SXA findet sich in Abbildung 56 der entsprechende Forest Plot zur Darstellung der Ergebnisse der hierzu einzigen Studie (Boyanov 2005).



ergebnisgesteuerte Resultate
Messorte: dst. = distal, udst. = ultradistal, BMD-Angaben in g/cm²

Abbildung 56: Teilziel 3: Indextest: SXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Boyanov 2005 verwendete für die Referenzmessung sowohl den Messort LWS als auch den Messort Hüfte für die Auswertung von angestrebten Punktschätzern für die Sensitivität von 90 %. Für die Spezifität erreichten die Schätzer die Grenze von 85 % nicht.

Da bereits nicht beide Schätzer die definierte Schwelle von 85 % erreichten, wird auf eine eigene Berechnung von einseitigen 95 %-Konfidenzintervallen verzichtet. Die SXA (Messort Unterarm) erfüllt im Vergleich zur zentralen DXA für postmenopausale Frauen die Mindestanforderung nicht.

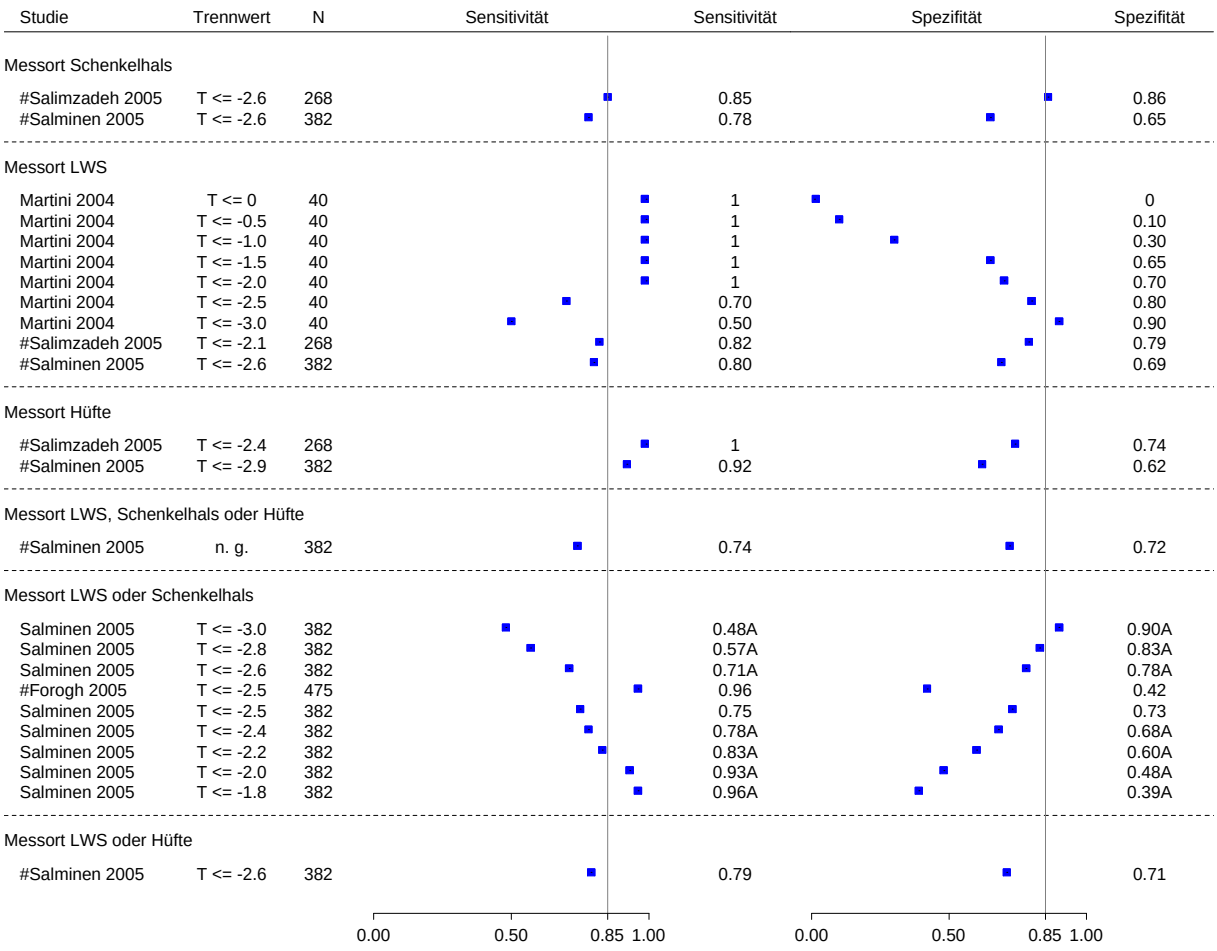
5.4.9.5 Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL)

5.4.9.5.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Abbildung 57 zeigt den Forest Plot zur Darstellung der Gütekriterien der DXL im Vergleich zur zentralen DXA an unterschiedlichen Messorten. Insgesamt 4 Studien lieferten hierzu Daten.

Sonstige Verfahren: DXL (Messort: Fersenbein)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: T <= -2.5



ergebnisgesteuerte Resultate, A Abbildung entnommen

Abbildung 57: Teilziel 3: Indextest: DXL – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

In den 4 Studien zur DXL vs. zentrale DXA fiel vor allem die Heterogenität bei den Referenzmessungen auf. Hinzu kamen unterschiedliche Trennwerte für den Indextest. Nach Prüfung der Möglichkeit zur Durchführung von Meta-Analysen zeigten sich 4 Konstellationen, für die

die Annahme der Homogenität getestet wurde. Diese Konstellationen sind in der nachfolgenden Übersicht dargestellt.

Nr.	Messort (DXA)	Trennwert (DXA)	Studienname (Messort)	Trennwert (DXL)
1.	LWS	T ≤ -2,5	Martini 2004, Salimzadeh 2005 (Fersenbein)	T ≤ -2,0 bzw. -2,1
2.	LWS	T ≤ -2,5	Martini 2004, Salminen 2005 (Fersenbein)	T ≤ -2,5 bzw. -2,6
3.	Schenkelhals	T ≤ -2,5	Salimzadeh 2005, Salminen 2005 (Fersenbein)	T ≤ -2,6
4.	LWS oder Schenkelhals	T ≤ -2,5	Forogh 2005, Salminen 2005 (Fersenbein)	T ≤ -2,5

Für die Konstellationen 1., 3. und 4. wurde mittels eines Homogenitätstests statistische Heterogenität gezeigt, sodass auf eine metaanalytische Ergebniszusammenfassung an dieser Stelle verzichtet wird. Die unteren Grenzen des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls für die gepoolten Ergebnisse der 2. Konstellation betragen 72 % für die Sensitivität und 65 % für die Spezifität.

Unter den Einzelergebnissen lagen lediglich die von Salimzadeh 2005 berichteten Punktschätzer (Sensitivität 85 %, Spezifität 86 %) nahe an dem definierten Schwellenwert von 85 %. Diese gehören zu dem Vergleich des Indextests mit einem Trennwert von T ≤ -2,6 mit dem am Schenkelhals gemessenen DXA-Trennwert von T ≤ -2,5. Die unteren Grenzen des einseitigen selbst berechneten 95 %-Konfidenzintervalls liegen allerdings für beide Parameter deutlich niedriger (Sensitivität 75,2 %, Spezifität 82,0 %). Forogh 2005 lieferte für den Vergleich der DXL-Messung am Fersenbein und den Trennwert T ≤ -2,5 mit der zentralen DXA am Messort LWS oder Schenkelhals und den Trennwert T ≤ -2,5 Schätzer für die Sensitivität von 83 % und für die Spezifität von 86 %. Allerdings liegen die Grenzen des einseitigen selbst berechneten 95 %-Konfidenzintervalls bei 74,2 % bzw. 82,8 % für Sensitivität bzw. Spezifität.

5.4.9.5.2 Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Für die gemeinsam ausgewerteten Frauen und Männer bei De Klerk 2009 wurden die Trennwerte für das DXL-Verfahren in Abhängigkeit von der Sensitivität bzw. der Spezifität ermittelt.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Für die Trennwerte, die jeweils in Abhängigkeit der Sensitivität (> 90 %) bzw. der Spezifität (> 90 %) ermittelt wurden, ergaben sich Punktschätzer für die Spezifität von 36 % bzw. für die Sensitivität von 32 % (siehe Abbildung 55).

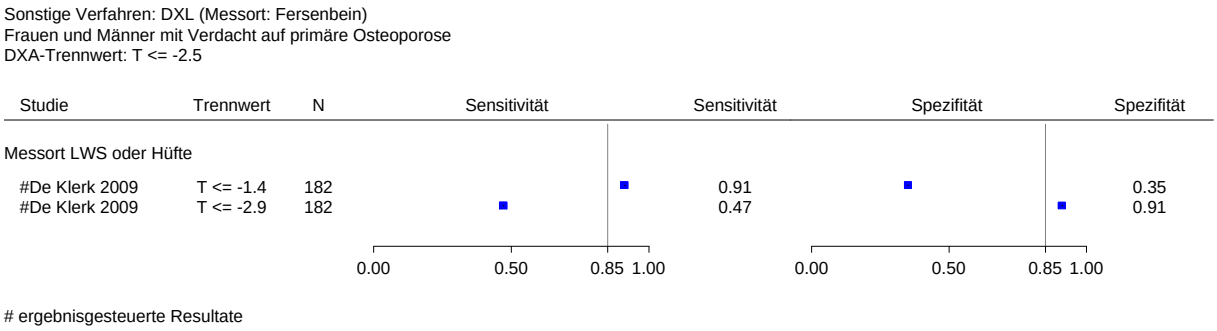


Abbildung 58: Teilziel 3: Indextest: DXL – Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,0

Auch für diesen Trennwert der zentralen DXA ergaben sich in derselben Studie vergleichbare Ergebnisse wie für den oben dargestellten zentralen DXA Trennwert T ≤ -2,5 (siehe Abbildung 56).

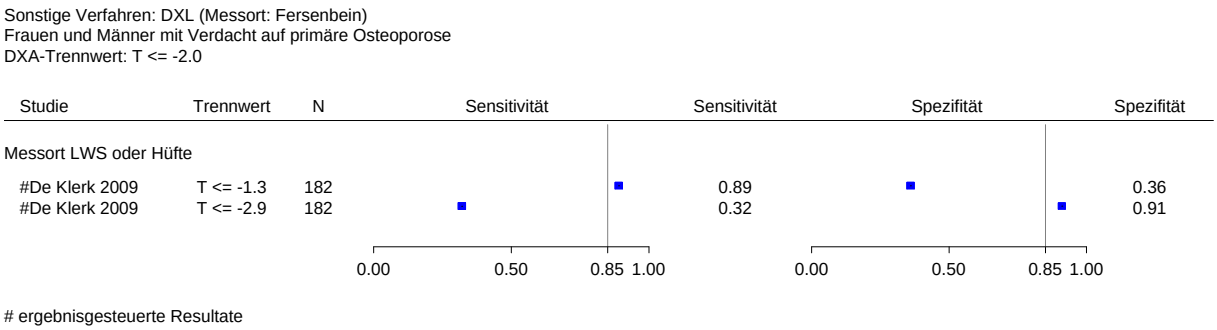


Abbildung 59: Teilziel 3: Indextest: DXL – Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,0)

Zusammenfassung für beide Populationen

Die DXL (Messort Fersenbein) erfüllt die Mindestanforderung im Vergleich zur zentralen DXA bei postmenopausalen Frauen und bei Männern nicht.

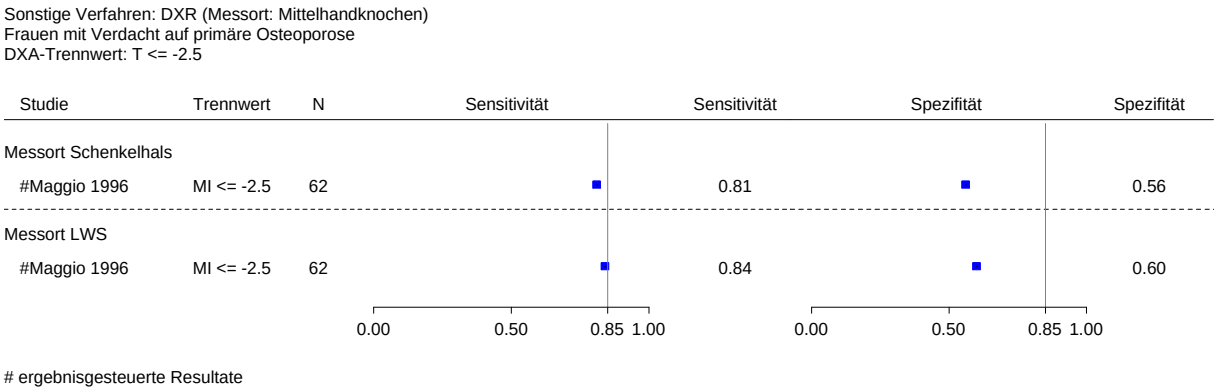
5.4.9.6 Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR)

5.4.9.6.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Zwei Studien (Maggio 1996, Ward 2003) lieferten Ergebnisse zur DXR. Maggio 1996 untersuchte die diagnostischen Eigenschaften der DXR zur Erkennung von Frauen mit einem T-Score ≤ -2,5, gemessen mit zentraler DXA. Ward 2003 hingegen untersuchte dies für einen T-Score der zentralen DXA von T ≤ -1,0.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Abbildung 60 zeigt die Ergebnisse von Maggio 1996.



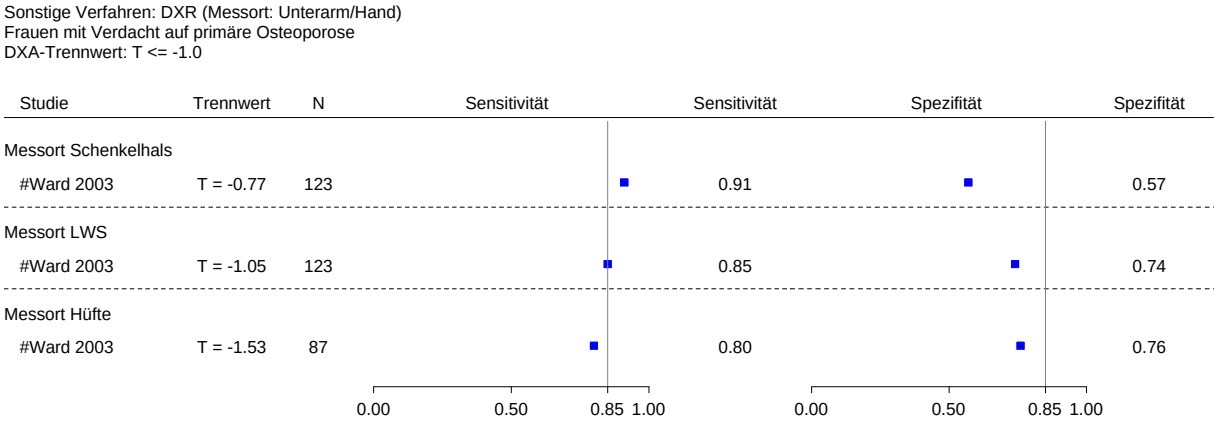
ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 60: Teilziel 3: Indextest: DXR – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Die erzielten Punktschätzer lagen für die Sensitivität zwar knapp über 80 %, jedoch unterhalb von 85 % und für die Spezifität bei ≤ 60 %. Für diese Ergebnisse lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0

Abbildung 61 zeigt die Ergebnisse von Ward 2003.



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 61: Teilziel 3: Indextest: DXR – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

Ward 2003 wählte aus ROC-Analysen den optimalen Trennwert (größte Summe aus Sensitivität und Spezifität) zur Bestimmung der Testcharakteristika und erzielte sowohl höhere Schätzwerte für die Sensitivität als auch für die Spezifität als Maggio 1996 für den DXA-Trennwert ≤ -2,5. Jedoch lagen bereits die Punktschätzer unterhalb der definierten Schwelle von 85 %. Aufgrund dessen sowie aufgrund der klinischen Heterogenität der Studien wurden die Daten nicht gepoolt.

Zusammenfassung

Die DXR erfüllt im Vergleich zur zentralen DXA bei postmenopausalen Frauen die Mindestanforderung nicht.

5.4.9.7 Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score

5.4.9.7.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5

Eine Studie (Ayers 2000) untersuchte die Kombination des apparativen Verfahrens Ultraschall am Fersenbein mit dem Risikoscore SCORE, eine weitere Studie (Omodei 2008) die Ultraschallmessung an Fingergliedern kombiniert mit dem BMI, und eine dritte Studie (OSTEODENT) untersuchte die Kombination aus der Messung per Panoramaaufnahme des Kieferknochens und dem klinischen Risikoscore OSIRIS bzw. dem Alter. Die Studien zogen

für die Referenzmessung entweder die Messortkombinationen LWS, Schenkelhals oder Hüfte bzw. LWS oder Schenkelhals mit einem Trennwert für die zentrale DXA von T ≤ -2,5 heran.

Die nachfolgende Abbildung 62 enthält die Ergebnisse von Ayers 2000 und Omodei 2008.

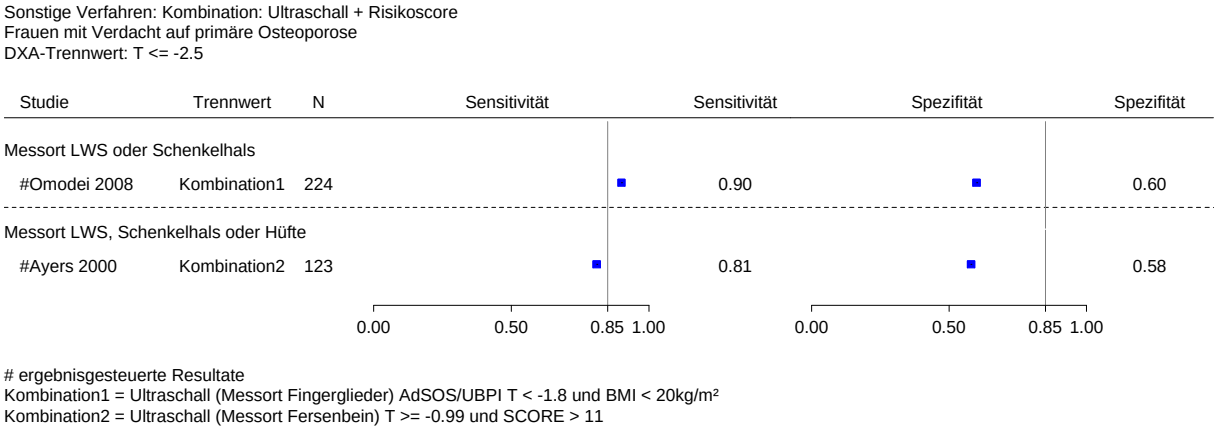


Abbildung 62: Teilziel 3: Indextest: Quantitativer Ultraschall + Risikoscore – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Ayers 2000 (siehe Abbildung 62) erzielte bei der Auswertung der diagnostischen Testgüte einer Kombination von Ultraschallmessung und, im positiven Falle (T-Score ≤ -1), gefolgt von einer SCORE-Untersuchung (Trennwert > 11) zur Erkennung einer Osteoporose nach WHO Schätzer für die Sensitivität von 81 % und für die Spezifität von 58 %. Bei Omodei 2008 (siehe Abbildung 62) lagen die Schätzer jeweils, wenn auch zum Teil nur knapp, über den Werten von Ayers 2000 (90 % bzw. 60 %).

Die Ergebnisse von OSTEODENT finden sich in Abbildung 63 und Abbildung 64.

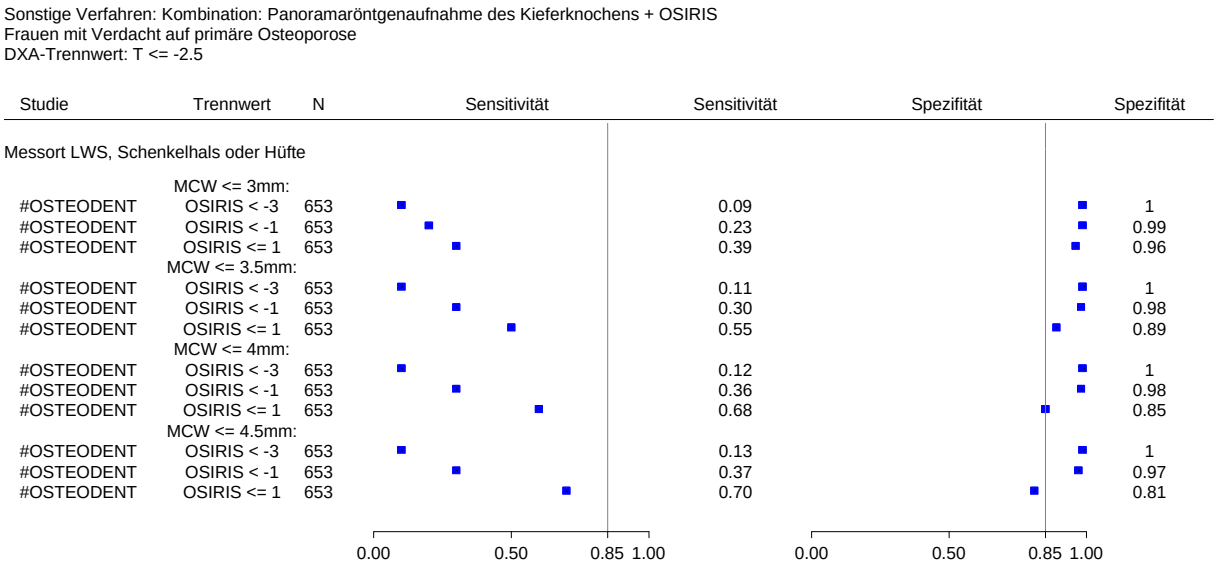


Abbildung 63: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

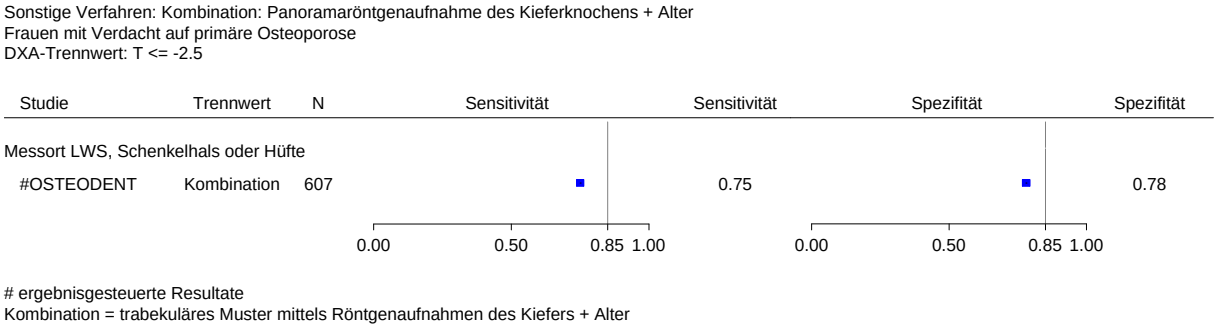


Abbildung 64: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahme des Kieferknochens + Alter – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

Für die Untersuchung der diagnostischen Eigenschaften einer Kombination des klinischen Risikoscores OSIRIS mit der Messung der kortikalen Breite am Unterkieferknochen (OSTEODENT) wurde als positives Ergebnis im Indextest ein Unterschreiten der vordefinierten Trennwerte für beide Einzeltests gewertet. Es wurden jedoch auch noch weitere (extremere) Trennwerte berichtet. Die Kombination der beiden vordefinierten Trennwerte ergab Schätzer für die Sensitivität von 39 % und für die Spezifität von 95,5 % zur Erkennung von Patientinnen mit Osteoporose nach WHO-Definition. Auch für weitere Trennwerte lag bereits mindestens einer der Punktschätzer unterhalb der Schwelle von 85 %. Für die Kombination der Panoramaaufnahme des Kieferknochens mit dem Alter erreichten die

Schätzer der Sensitivität bzw. Spezifität jeweils 75 % bzw. 78 %. Da der eingesetzte Trennwert für das Alter jedoch nicht berichtet wurde, ist dieses Ergebnis nicht einzuordnen.

Zusammenfassung

Die Kombinationen von Ultraschalluntersuchung und SCORE bzw. BMI sowie von Panoramaaufnahmen des Kieferknochens und OSIRIS bzw. Alter erfüllen im Vergleich zur zentralen DXA für postmenopausale Frauen die Mindestanforderung nicht.

5.4.9.8 Zusammenfassung der Studien zur diagnostischen Güte von „sonstigen Verfahren“ im Vergleich zur zentralen DXA

Im Abschnitt „sonstige Verfahren“ wurden die Ergebnisse für solche diagnostischen Methoden zusammengefasst, für die über die systematische Literaturrecherche maximal 5 Studien pro Indexverfahren aufgefunden wurden. Insgesamt konnten 21 Studien eingeschlossen werden, von denen 6 Studien bereits im Abschnitt zu den Ultraschallverfahren und 4 Studien im Abschnitt zu den Risikoscores beschrieben wurden. In den 21 Studien wurden unterschiedliche Verfahren mit der zentralen DXA hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte verglichen.

Da in Teilziel 1a und Teilziel 1b für kein anderes Verfahren als die zentralen DXA eine Aussage zum Nutzen abgeleitet werden konnten, wurden zur Bewertung „sonstiger Verfahren“ ausschließlich Studien herangezogen, die als Referenz die zentrale DXA einsetzten.

Die Ergebnisse für die untersuchten Indexverfahren sind im Folgenden kurz dargestellt. Für die Panoramaaufnahmen des Kieferknochens und für die DXL lag die breiteste Datenbasis vor (jeweils über 1000 in die Studien eingeschlossene Frauen). In allen Studien lag das mittlere Alter der Probandinnen und Probanden zwischen Anfang 50 und Anfang 70 Jahre.

Periphere DXA

Eine Studie wurde an Männern, 3 Studien an Frauen jeweils mit Verdacht auf primäre Osteoporose und eine Studie an einer gemischtgeschlechtlichen Population mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose durchgeführt. Die Indexmessung erfolgte in 3 Studien am Fersenbein, in einer Studie zu Frauen mit primärer Osteoporose am nicht dominanten Unteram und in der männlichen Population ebenfalls am Unterarm.

RA

Hierzu wurden eine Studie zu Männern und 2 Studien zu Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose eingeschlossen. Es wurden in allen Fällen Messungen an den Fingergliedern der nicht dominanten Hand durchgeführt.

Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens

Hierzu wurden 3 Studien zu Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose eingeschlossen. In diesen wurde die Testgüte anhand von Panoramaaufnahmen des Kiefers durchgeführt. Dabei kamen sowohl visuelle (MCI), automatisierte und halb automatisierte (MCW, kortikale Breite) Auswertungsmethoden, sowie Interpretationen des trabekulären Musters als auch die Messung des mandibulären Panorama-Index (PMI) zum Einsatz.

SXA

Nur eine Studie fand sich zur SXA im Vergleich zur zentralen DXA. Diese wurde an Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose durchgeführt. Die SXA wurde am Unterarm (distaler und ultradistaler Radius) durchgeführt.

DXL

Insgesamt 5 Studien untersuchten die DXL vs. zentrale DXA. Vier davon schlossen Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose ein und eine Studie eine gemischtgeschlechtliche Population, ebenfalls mit Verdacht auf primäre Osteoporose. Die verwendete Messtechnik für den Indextest war in nur 3 Studien identisch, eine Studie verwendete ein Vorgängergerät, während eine weitere Studie ein Gerät eines anderen Herstellers einsetzte. Die Studien analysierten unterschiedliche Trennwerte. Für die Studien an Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose konnte für 4 Konstellationen ein Homogenitätstest durchgeführt werden. Nur für eine von diesen geprüften Konstellationen wurde das Vorliegen statistischer Homogenität nicht ausgeschlossen, sodass die entsprechenden Daten zusammengefasst wurden (siehe hierzu unten).

DXR

Zur DXR wurden 2 Studien eingeschlossen. In beiden Studien wurden die Indextests (Messort: nicht dominante Hand) im Vergleich zu zentralen DXA-Messungen in einer Population von älteren Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose durchgeführt.

Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score

Insgesamt wurden 4 verschiedene Kombinationen untersucht, 2 davon von derselben Studie. So untersuchte eine Studie die Kombination der Ultraschallmessung mit dem SCORE, eine Studie die Kombination der Ultraschallmessung mit dem BMI und eine Studie untersuchte jeweils die Kombination von Panoramaaufnahmen des Kiefers mit dem OSIRIS bzw. mit dem Alter. Letztere ist bereits unter „Panoramaaufnahmen des Kiefers“ als Einzelverfahren beschrieben. Alle Studien untersuchten Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose.

Zusammenfassend war für die Studien, sofern mehrere Studien zu einem Verfahren und derselben Population eingeschlossenen wurden, jeweils eine klinische und auch technische

Heterogenität festzustellen. So unterschieden sich, wie auch in den Abschnitten zum Ultraschall und zu den Risikoscores beschrieben, die Studienpopulationen teilweise im Alter, in den festgelegten Selektionskriterien, den standardisierten Knochendichtewerten oder anderen Charakteristika; zudem wurden diese jeweils nur in unterschiedlicher Ausführlichkeit beschrieben. In den jeweiligen Studien zu demselben Indextest gab es Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen eingesetzten Geräte, Messorte bzw. -parameter und auch der herangezogenen Referenzkollektive. Zudem wurden in den Studien unterschiedliche Trennwerte untersucht.

Mit Ausnahme einer Studie wurde für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet (= 20 Studien). Die Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial lag für den Vergleich DXR vs. zentrale DXA vor. Die Gründe für das hohe Verzerrungspotenzial waren zumeist Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. So waren Trennwerte für den Indextest meist Gegenstand der Untersuchung – sie wurden überwiegend nicht vorab definiert oder aus ROC-Analysen geschätzt. In der Hälfte der Studien konnte der Einfluss fehlender Werte auf das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt werden, da Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Personen fehlten. Zweimal wurden Raten fehlender Werte von über 10 % bzw. 20 % berichtet. Die zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest war in einer Studie nicht gegeben und blieb in 5 weiteren Studien unklar.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Testgütekriterien zeigte sich für alle Studien, unabhängig vom Indextest, ein ähnliches Bild: Bis auf wenige Ausnahmen war bereits den Punktschätzern für Sensitivität und Spezifität zu entnehmen, dass die unteren Grenzen des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls den Schwellwert von 85 % nicht erreichten. In 2 Studien wurden eigens einseitige 95 %-Konfidenzintervalle berechnet, weil ihre Punktschätzer zwar knapp unterhalb, aber jeweils nahe an der Schwelle von 85 % lagen. Die Konfidenzintervallgrenzen waren kleiner als 85 %.

Insgesamt gab es Ergebnisse aus 6 Studien, die wegen gleicher Test- und Messmethode hätten gepoolt werden können (allerdings nur jeweils maximal 2 Studien). Da hier in der Regel allerdings statistische Heterogenität nachweisbar war, wurden dafür keine Gesamtschätzer angegeben. Die einzige Situation in der Daten gepoolt werden konnten, fand sich für den Vergleich DXL vs. zentrale DXA am Schenkelhals (T-Score < -2,5). Das gepoolte Ergebnis zeigte auch hier, dass die Mindestanforderung nicht erfüllt wurde.

Keines der untersuchten Indextestverfahren erfüllte im Vergleich zur zentralen DXA für die jeweils untersuchte Population die Mindestanforderung.

5.5 Teilziel 4: Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose und Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

Im Rahmen von Teilziel 1 wurde neben der zentralen DXA kein Verfahren identifiziert, das im Folgenden als Referenztest eingesetzt werden könnte. Aus diesem Grund werden ausschließlich Studien betrachtet, die die zentrale DXA als Referenz einsetzten.

Die Gliederung der Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen erfolgt nach Population:

- Darstellung der Studien für Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose
- Darstellung der Studien für Risikogruppen (Frauen und Männer) für eine sekundäre Osteoporose

5.5.1 Resultierender Studienpool: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Tabelle 48 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 4 Studien (20 Publikationen) zur Untersuchung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose. Die Darstellung einer Studie, die den Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und radiologisch nachweisbaren Wirbelkörperfrakturen untersuchte, findet sich in Anhang E.

Tabelle 48: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studienpool

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
DOES	Ahlborg HG et al. Bone 2008; 43(3): 557-560.	[260]	ja
	Nguyen TV et al. BMJ 1993; 307(6912): 1111-1115.	[261]	
	Nguyen TV et al. Am J Epidemiol 1996; 144(3): 255-263.	[262]	
	Nguyen TV et al. Am J Epidemiol 2001; 153(6): 587-595.	[263]	
	Nguyen ND et al. J Bone Miner Res 2005; 20(11): 1921-1928.	[264]	
	Nguyen ND et al. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(3): 955-962.	[265]	
	Nguyen ND et al. Osteoporos Int 2008; 19(10): 1431-1444.	[266]	
MrOS	Bauer DC et al. Osteoporos Int 2007; 18(6): 771-777.	[267]	ja
	Blank JB et al. Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 557-568.	[268]	
	Black DM et al. J Bone Miner Res 2008; 23(8): 1326-1333.	[269]	
	Cummings SR et al. J Bone Miner Res 2006; 21(10): 1550-1556.	[270]	
	Freitas SS et al. Osteoporos Int 2008; 19(5): 615-623.	[271]	
	Orwoll E et al. Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 569-585.	[272]	
	Orwoll ES et al. J Bone Miner Res 2009; 24(3): 475-483.	[273]	
Rotterdamstudie	Burger H et al. Bone Miner 1994; 25(1): 1-13.	[274]	ja
	Hofman A et al. Eur J Epidemiol 1991; 7(4): 403-422.	[275]	
	De Laet CE et al. J Bone Miner Res 1998; 13(10): 1587-1593	[276]	
	Schuit SC et al. Bone 2004; 34(1): 195-202.	[277]	
	Van der Klift M et al. Bone 2002; 30(4): 643-648	[278]	
Thomas-John 2009	Thomas-John M et al. J Rheumatol 2009; 36(9): 1947-1952	[279]	ja
DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study			

5.5.2 Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose

5.5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 49 bis Tabelle 52 sind Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien, zum jeweils betrachteten Patientenkollektiv, zur Rekrutierung, zu den Ein- und Ausschlusskriterien, zu Details der Erhebung des prognostischen Merkmals (= Knochendichte) sowie zum Probandenfluss aufgeführt.

Insgesamt berichteten 4 Studien Daten zu klinisch manifesten Frakturen (DOES, Osteoporotic Fractures in Men [MrOS], Rotterdam Elderly Study **[**Rotterdamstudie], Thomas-John 2009). Zwei weitere Studien (Hongsdusit 2006, Sculz 2005) wurden in Anhang E dargestellt, da Hongsdusit 2006 ausschließlich Daten zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen dokumentierte und bei Szulc 2005 der Anteil solcher Frakturen in der Auswertung bei 35 % lag und keine getrennte Auswertung der klinisch manifesten Frakturen vorlag. Für die Rotterdamstudie fehlten Angaben zur ethnischen Zusammensetzung der Kohorte. Da die Untersuchung allerdings in einem westeuropäischen Land durchgeführt wurde, wird für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass der Anteil nicht kaukasischer Teilnehmer 20 % nicht überstieg.

Im Rahmen von DOES und der Rotterdamstudie wurden die Untersuchungen jeweils an Teilgruppen großer Beobachtungsstudien durchgeführt (Beschreibung siehe unten).

Die Beobachtungszeitpunkte lagen in den Studien zwischen 3 und 12 Jahren – angegeben als Mittelwerte und / oder Median. Drei Studien wurden in Übersee durchgeführt (Australien, USA) und eine in Westeuropa (Niederlande). Eine der 4 Studien war multizentrisch angelegt (MrOS).

Es handelt sich bei 3 Studien um bevölkerungsbezogene Kohortenstudien (DOES, MrOS, Rotterdamstudie) und bei einer Studie (Thomas-John 2009) wurden Patienten aus der Routineversorgung von Veteranen rekrutiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren meist nur knapp berichtet und beschränkten sich fast ausschließlich auf das Alter und die Lebenssituation der Probanden. Nur Thomas-John 2009 beschrieb außerdem noch Ursachen der sekundären Osteoporose sowie eine Bisphosphonattherapie als Ausschlussgründe. DOES und die Rotterdamstudie untersuchten sowohl Männer als auch Frauen, allerdings werden für die vorliegende Fragestellung im Folgenden nur die Daten der Männer dargestellt. Auch die Beschreibung der Studienpopulation war z. T. recht knapp. Das mittlere Alter der untersuchten Männer lag zwischen ca. 68 und fast 79 Jahren. Die Teilnehmer aller Studien lebten selbstständig.

Für DOES, MrOS und Thomas-John 2009 wurde jeweils der Anteil der Personen mit und ohne Osteoporose zum Rekrutierungszeitpunkt beschrieben (für DOES und MrOS zumindest in einer der Publikationen). Bei DOES betrug dieser jeweils 12,5 % bzw. 87,5 % und bei MrOS 2 % bzw. 66 %, Osteopenie wiesen bei MrOS 32 % der Probanden auf. Bei Thomas-John 2009 betrug der Anteil von Studienteilnehmern mit Osteoporose 6,7 %.

Für alle Studien wurde in der Beschreibung der Erhebung des prognostischen Merkmals (der Knochendichte) sowohl die Angabe des für die Ableitung von relativen Messgrößen notwendigen Referenzkollektivs als auch die Qualitätssicherung berichtet.

Im Folgenden werden die Studien kurz beschrieben:

Das Ziel von *DOES* war die Untersuchung der Beziehung zwischen osteoporosetypischen Frakturen und klinischen Risikofaktoren für eine Osteoporose, Knochendichte und haltungsbedingter Stabilität. Im Jahr 1989 wurden alle Bewohner ab 60 Jahre der australischen Stadt Dubbo (insgesamt 32000 Einwohner) eingeladen. Die Bevölkerungsstruktur von Dubbo war repräsentativ für Australien. Hinsichtlich der medizinischen Versorgung war die Region relativ isoliert. Für welchen Zeitraum die Studie insgesamt angelegt war, blieb unklar. Außerdem blieb unklar, wie groß die Kohorte nach der Rekrutierung tatsächlich war. So finden sich in den eingeschlossenen Publikationen unterschiedliche Angaben zu den Ursprungskohorten (Frauen und Männern), die zwischen 2251 und 3851 variierten. Die Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer variierten zwischen 822 und 1690. Eine der Untersuchungen (Ahlborg et al. 2008) konzentrierte sich auf eine Subgruppe von Männern mit Prostatakarzinom.

Die Größe der in den Publikationen analysierten Teilgruppen von Männern lag zwischen 43 und 858 (siehe auch Tabelle 52). Die Gründe hierfür waren unterschiedlich: So lagen entweder nicht für alle Männer Basisdaten vor (Nguyen et al. 1993, Nguyen et al. 1996), es wurde nur ein bestimmter Frakturtyp untersucht und somit wurden nur die davon betroffenen Männer eingeschlossen (Nguyen et al. 2001), es stand nur eine bestimmte Anzahl von Männern zur Untersuchung einer Fragestellung zur Verfügung (Nguyen et al. 2005), es lagen nicht für alle Männer Knochendichtemessungen vor (Nguyen et al. 2007), es wurde auf Männer fokussiert, die zwischen 1989 und 2004 beobachtet wurden (Nguyen et al. 2008) oder es wurden nur Männer mit Prostatakarzinom eingeschlossen (Ahlborg et al. 2008). Nguyen et al. 2005 und Nguyen et al. 2007 gaben keine weiteren Begründungen. Insgesamt waren die Basisdaten der Populationen der verschiedenen Analysen, sofern angegeben, vergleichbar. Aufgrund der unterschiedlichen Teilgruppenbildung lag das durchschnittliche Alter der Männer zum Rekrutierungszeitpunkt zwischen 69 und fast 73 Jahren. Die Analysen wurden nach einer medianen Beobachtungsdauer von 3 bis 12 Jahren durchgeführt.

Für *MrOS* wurden zwischen März 2000 und April 2002 in den USA 5995 Männer rekrutiert; neben Risikofaktoren für eine Osteoporose und Frakturen sowie altersabhängige medizinische Gegebenheiten und Risikofaktoren sollte auch untersucht werden, inwiefern die Knochen-

dichte bzw. das Frakturrisiko mit einer Prostataerkrankung ab 65 Jahren in Verbindung steht. Die Verteilung der Altersklassen entsprach laut den Autoren nicht ganz der Verteilung in der Bevölkerung; so waren Männer älter als 75 Jahre in der Kohorte stärker vertreten als in der Bevölkerung und der geplante Anteil an ethnischen Minderheiten wurde übertroffen und lag schlussendlich bei 11 %.

Die Anzahl der eingeschlossenen Männer, der für Teilziel 4 relevanten Untersuchungen dieser Studie, variierte in 4 der Publikationen zwischen 5607 und 5995. So wurden beispielsweise ausschließlich die Männer eingeschlossen, die sowohl eine DXA- als auch QUS-Messung erhalten hatten (Bauer et al. 2007) oder für eine Auswertung wurden alle Probanden nicht kaukasischer Herkunft aus der Kohorte ausgeschlossen (Cummings et al. 2006; Anteil: 10,2 %) weil dies für einen (für den vorliegenden Bericht nicht relevanten) Vergleich mit einer weiblichen Kohorte erforderlich war. Eine weitere Publikation (Black et al. 2008) berichtete von 3347 Männern, da nur solche eingeschlossen wurden, die auch eine QCT-Messung erhalten hatten. Außerdem wurde eine sogenannte Fall-Kohorten-Untersuchung von Orwoll et al. 2009 beschrieben, die 250 Männer einschloss (40 „Fälle“ und 210 „Kontrollen“). Hierbei wurden die „Fälle“ aufgrund von Hüftfrakturen während des Studienverlaufs ausgewählt und die Männer der Kontrollgruppe waren eine Zufallsstichprobe der MrOS-Kohorte. Für alle diese Männer musste ein auswertbarer CT-Befund zu Studienbeginn vorliegen. Zwischen den Publikationen konnten anhand der Basischarakeristika keine Unterschiede zwischen den Analysepopulationen ausgemacht werden. Einzig in der Fall-Kohorten-Untersuchung waren die „Fälle“ mit durchschnittlich fast 79 Jahren etwas älter als die der Kontrolle (Mittel: ca. 73 Jahre) und als die der anderen hier aufgeführten MrOS-Untersuchungen. Allerdings waren Basisdaten in den Publikationen nur knapp beschrieben. So wurden bspw. nicht für alle Analysepopulationen die Risikofaktoren in derselben Weise dokumentiert.

Ziel der in den Niederlanden durchgeführten Rotterdamstudie war die Untersuchung der Determinanten von Erkrankungen des älteren Menschen und das Fortschreiten dieser Erkrankungen – u. a. auch der Osteoporose. Rekrutiert wurden Personen über 55 Jahre aus der Bevölkerung eines Stadtteils von Rotterdam. Die Rekrutierung und Nachuntersuchungen erfolgten in mehreren Wellen: Nach einer Pilotphase lief die erste Rekrutierungswelle von 1990 bis 1993, die Nachuntersuchungen dieser ersten Kohorte erfolgten alle 3 bis 4 Jahre, von 1993 bis 1995, 1997 bis 1999, 2002 bis 2004. Weitere Rekrutierungswellen fanden 2000 / 2001 und 2004 / 2005 statt, eine jüngere Kohorte (Alter 45 bis 54 Jahre) wurde im Jahr 2008 rekrutiert. Zum Zeitpunkt der neuesten, für diesen Bericht berücksichtigten Auswertung (Schuit et al. 2004) hatten insgesamt 7983 Personen an der Rotterdamstudie teilgenommen (davon 3105 Männer). Allerdings fehlte von 177 Personen die Einwilligung zum Follow-up, womit sich die Gesamtzahl auf 7806 Personen (davon 3075 Männer) reduzierte. Die mittleren Beobachtungsdauern der beiden berücksichtigten Auswertungen betrugen ca. 5 und 7 Jahre. Die tatsächliche Anzahl der in die für den vorliegenden Bericht relevanten Analysen eingeschlossenen Männer belief sich auf 2445 (Van der Klift et al. 2002) und 3075 (Schuit et

al. 2004). Dies lag bei Van der Klift et al. 2002 vermutlich daran, dass nicht bei allen Männern eine Knochendichtemessung durchgeführt wurde, eindeutig ging dies aus der Publikation nicht hervor.

Da nur Van der Klift et al. 2002 Basischarakteristika der Analysepopulation dokumentierten, können keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Analysepopulationen gemacht werden.

Zur Studie Thomas-John 2009 wurde im Gegensatz zu den anderen 3 Studien nur eine relevante Publikation identifiziert. Hierbei handelte es sich nicht um eine bevölkerungsbezogene Stichprobe, sondern um aus der Routineversorgung heraus rekrutierte amerikanische Veteranen.

Da in den 3 bevölkerungsbezogenen Studien (DOES, MrOS, Rotterdamstudie) den verschiedenen Auswertungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden im Folgenden die Angaben zu Basisdaten und zum Probandenfluss gesondert für jede Publikation bzw. Auswertung dargestellt.

Tabelle 49: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studiencharakteristika

Studien-name	**Land / Zentren**	**Rekrutierung bzw. Setting der Studienpopulation (ggf. Rekrutierung der Ursprungskohorte)**	**Einge-schlossene Population**	**Einschluss-kriterien[a]**	**Ausschluss-kriterien[a]**	**Relevante Zielgrößen[b, c]**
DOES	Australien / monozentrisch	Teilgruppe der DOES-Kohorte (bevölkerungsbezogene Stichprobe: alle Frauen und Männer aus Dubbo > 60 Jahre, schriftliche Einladung zur Teilnahme [Daten aus Wählerverzeichnis])	Frauen und Männer[d]	n. g.	n. g.	**nicht vertebrale Frakturen** **Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen**
MrOS[e]	USA / multizentrisch (6)	akademische medizinische Zentren / bevölkerungsbezogene ambulante Stichprobe. Rekrutierung per Post und auf Informationsveranstaltungen	ältere Männer	Alter: ≥ 65 Jahre gehfähig ohne fremde Hilfe	beidseitiger Hüftgelenkersatz	**inzidente Wirbelkörperfrakturen** inzidente nicht vertebrale Frakturen
Rotterdam-studie	Niederlande / monozentrisch	Forschungszentrum / bevölkerungsbezogene Stichprobe	Frauen und Männer[d]	Alter: ≥ 55 Jahre unabhängig lebend	n. g.	**inzidente nicht vertebrale Frakturen[f]** **Mortalität[g]** Hüftfrakturen[h]
Thomas-John 2009	USA / monozentrisch	Routineversorgung: Patienten einer allgemeinmedizinschen Praxisklinik für Veteranen	ältere Männer	Alter ≥ 70 Jahre	Erkrankungen, die mit Osteo-porose einher-gehen[i] Bisphosphonat-therapie beidseitiger Hüftgelenkersatz nicht gehfähig ohne fremde Hilfe	**inzidente niedrigtraumatische Frakturen** radiologisch nach-weisbare Wirbelkörperfrakturen

DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study; n. g. = nicht genannt;

Tabelle 47: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

a: Unter Ein- und Ausschlusskriterien werden alle Kriterien der Studien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültigen oder selbsterklärenden Kriterien zählen: Krankheiten, die eine vollständige Studienteilnahme verhindern (z. B. durch vorzeitigen Tod), Auskunftsfähigkeit der Probanden, wohnhaft in der Nähe der Klinik während der Studiendauer.
b: Als „primär“ deklarierte Zielgrößen in den Publikationen, hier in Fettdruck.
c: Frakturendpunkte wurden so extrahiert, wie in den Studien benannt.
d: Im vorliegenden Bericht werden nur die Daten der Männer dargestellt.
e: Daten Blank et al. 2005 [268] entnommen.
f: Daten Schuit et al. 2004 [277] entnommen
g: Daten van der Klift et al. 2002 [278] entnommen.
h: Daten De Laet et al. 1998 [276] entnommen.
i: Beispielhaft in Publikation aufgezählt: dauerhafte Einnahme von Steroiden (definiert als Einnahme von 7,5 mg Prednison/Tag seit 3 Monaten), rheumathoide Arthritis, Hypogonadismus

Tabelle 50: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika[a]

Studienname Publikationsname	Population N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores[c], ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. Osteoporose[b]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[b, d]	Beobachtungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
DOES[e]	1690[f]							
Nguyen et al. 1993	709	69,0 (6,3)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	3
Nguyen et al. 1996	752	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Kalzium (mg /d): 630 (324)	n. g.	5
Nguyen et al. 2001	739	69,5 (6,3)[g]	0	Z-Score: -0,02 (1,01)[g]	Z-Score: -0,02 (1,00)[g]	Kalzium (mg /d): 631 (333)[g]	Gewicht: 78,3 (13) kg Größe: 173,8 (7,0) cm[g]	7,3[h]
Nguyen et al. 2005	689	70,1 (6,4)[g]	48 (7)[g]	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 26 (4)[g]	12 (6-13)[i]
Nguyen et al. 2007	826	72,7 (6,6)[g]	20 (2,4)	n. g.	Osteoporose[j]: 103 (12,5[g]) Keine Osteoporose[j]: 723 (87,5)	n. g.	BMI: 25,6 (3,5)[g]	11[h] (max. 15)

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname Publikationsname	Population N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores[c], ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. Osteoporose[b]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[b, d]	Beobachtungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
DOES (Forsetzung)								
Nguyen et al. 2008	858	70 (6)	78 (9)[g, k]	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,8 (4,0)[g] Rauchen (aktuell und früher) N = 530 (61,8 %)[g] Kortikosteroide N = 26 (3,0 %)[g] Osteoporoseanamnese der Mutter N = 112 (13,1 %)[g] Osteoporoseanamnese des Vaters N = 21 (2,4 %)[g] Rheumatoide Arthritis N = 18 (2,1 %)[g]	12 (7-14)[l]
Ahlborg et al. 2008	43[m]	70 (6)	n. g.	n. g.	n. g.	ADT-Therapie N = 22	Gewicht: 80 (12) kg Größe: 172 (6) cm Rauchen: N = 26 (60,5 %)	11,1[h]

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname Publikationsname	Population N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores[c], ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. Osteoporose[b]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[b, d]	Beobachtungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
MrOS								
Blank et al. 2005 / Orwoll et al. 2005[n]	5995	73,7 (5,9)[o]	1033 (17)[p, g, q]	n. g.	n. g.	Kalzium (mg/d): 1138,5 (591,0)[r, o] Protein (g/d): 65,5 (27,0)[r, o]	BMI: 27,4 (3,9)[s] Rauchen: nie: N = 2249 (38 %) früher: N = 3539 (59 %) aktuell: N = 206 (3 %)	7[t]
Bauer et al. 2007	5607	73,7 (5,8)[g]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 27,4 (3,8)[g]	4,2 (1,0)[r]
Cummings et al. 2006	5384	73,8[u] (n. g.)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 27,4[u] Rauchen (aktuell): N = 167 (3 %)	4,4
Freitas et al. 2008	5995	73,6 (5,8)[g]	3319 (55)[g, v]	n. g.	Osteoporose: 120 (2)[g, w] Osteopenie: 1918 (32) normale BMD: 3957 (66)		Kortikoidsteroide[x]: N = 328 (6 %)[g] BMI: 27,4 (3,8) Rauchen: nie: N = 2250 (38 %) früher: N = 3539 (59 %) aktuell: N = 206 (3 %)	4,7 (0,9)[r]
Black et al. 2008	3347[y]	73,5 (5,9)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 27,3 (3,8)	5,5

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname Publikationsname	Population N	Alter in Jahren[b]	Personen mit Vorfrakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores[c], ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. Osteoporose[b]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[b, d]	Beobachtungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
MrOS (Forsetzung)								
Orwoll et al. 2009	F[z]: 40	78,7 (5,9)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 26,1 (3,3)	5,5
	K[aa]: 210	73,2 (5,6)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 27,4 (3,6)	5,5
Rotterdam-studie								
Van der Klift et al. 2002	2445[bb]	67,5 (7,6)[g]	10 (0,4)[g, cc]	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,7 (2,9) Raucher (aktuell): N = 716 (29 %)[g]	5,4[u]
Schuit et al. 2004	3075	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	6,8 (2,3)[r]
Thomas-John 2009	255[dd]	76,8 (4,4) [g]	18 (7,1)[ee]	wurde nicht gemessen	Osteoporose N =17 (6,7)	Kalzium-supplementation N = 39 Vitamin-D-Supplement N = 90	Behandlung mit GnRH-Agonisten: N = 17 (6,7 %) Gewicht: 85,4 (14,6) kg[g]	2,8 (0,25)[r]

BMD = Bone Mineral Density; BMI = Body-mass index; F = Fälle; K = Kontrollen; GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon; n = Anzahl Ereignisse; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt

a: Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargestellt.
b: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders vermerkt.

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

c: Absolute Werte wurden nicht extrahiert, da keine Vergleichbarkeit gegeben ist.
d: BMI als kg/m^2 angegeben.
e: Aus DOES wurden ausschließlich die Daten für Männer extrahiert.
f: Daten Ngyuen et al. 1993 [261] entnommen. In den nachfolgenden Publikationen wurde als Ursprung jeweils angegeben, dass die Zielpopulation 1581 Männer sein sollte.
g: Eigene Berechnung aus Angaben in der Publikation.
h: Angabe als Median, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.
i: Angabe als Median mit Interquartilsabstand in Klammern.
j: Es wurde nur eine Angabe für Frauen und Männer angegeben: T > -2,5
k: Unklar, ob hier Mehrfachnennungen von Personen mit Vorfrakturen enthalten sind.
l: Angabe als Median und Interquartilsabstand in Klammern.
m: Subgruppe der DOES-Kohorte mit Prostatakarzinom.
n: Diese beiden Publikationen enthielten Daten zum Design der Studie und zur MrOS-Kohorte. Ergebnisse für die vorliegende Bewertung wurden darin nicht berichtet. Die Informationen werden hier zusammenfassend dargestellt und mit entsprechender Fußnote versehen, wenn sie nur einer der Publikationen zu finden waren,
o: Angabe Orwoll et al. 2005 [272] entnommen
p: Nach dem 50. Lebensjahr
q: Angabe Blank et al. 2005 [268] entnommen. Leicht diskrepante Angaben fanden sich bei Orwoll et al. 2005 [272]: N =1017 (17 %)
r: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.
s: Angabe Orwoll et al. 2005 [272] entnommen. In der Publikation finden sich allerdings auch eine diskrepante Angabe: 26,9 (17-56) kg/m2 (Mittelwert [Spannweite]). Ein Grund hierfür war nicht erkennbar. Die Spannweite ist auch in Blank et al. 2005 nachzuvollziehen.
t: Angab Blank et al. 2005 [268] entnommen.
u: Angabe als Mittelwert, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.
v: Es handelt sich hierbei vermutlich um jemals eingetretene Frakturen; für die vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass die relevanten Vorfrakturereignisse für die MrOS-Kohorte sich bei Blank et al. 2005 und Orwoll et al. 2005 finden (= low-trauma Frakturen nach dem 50. Lebensjahr: 17 %).
w: Messort: Gesamthüfte; Osteoporose- / Osteopeniedefinition nach WHO.
x: Laufende oder vorangegangene Behandlung.
y: Personen mit verwertbaren QCT-Aufnahmen.
z: Männer mit inzidenter Hüftfraktur während des Studienverlaufs + auswertbarem CT-Befund zu Studienbeginn.
aa: Zufallsstichprobe aus der MrOS-Kohorte mit auswertbarem CT-Befund zu Studienbeginn.
bb: Abweichende Angaben zwischen Text (N = 2445) und Tabelle (N = 2446).
cc: Hüftfrakturen in den letzten 5 Jahren.
dd: Diskrepante Angaben: N = 255 wurde in allen Tabellen der Publikation angegeben, nur eine Textstelle nannte die Zahl N=257.
ee: In den 10 Jahren vor Studieneinschluss aufgetretene Frakturen.

Tabelle 51: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)

Studienname	Messverfahren (Gerät)	Messorte	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision
DOES	DXA (Lunar DPX-L)	LWS Schenkelhals	Stichprobe von 52 australischen Männern und Frauen, zwischen 20-32 Jahre – gemessene Werte waren identisch mit den Werten der Lunar-Datenbank für kaukasische Populationen[a]	mittlerer Variationskoeffizient (32 Personen, 75 Jahre): Schenkelhals: 3,6 %, LWS: 5,5 %[b] mittlerer Variationskoeffizient in genannter Referenzpopulation: Schenkelhals: 1,5 %, LWS: 2 %[c]
MrOS	DXA (Hologic QDR4500)	LWS gesamte Hüfte[d] Schenkelhals	NHANES-Daten	Kalibrierung (longitudinal und zwischen den einzelnen Zentren mit Phantomen. Variationskoeffizienten, longitudinal: WS 0,34-0,42 %); Hüfte 0,37-0,58 % Variationskoeffizienten zwischen Kliniken: WS 0,6 %; Hüfte 0,9 % Zum Ausgleich der Variabilität zwischen den Kliniken wurden Indikatorvariablen für die einzelnen Geräte in die statistischen Modelle integriert.
Rotterdam-studie	DXA (Lunar DPX-L)	LWS (L2-4) Schenkelhals Trochanter major Ward'sches Dreieck[e]	NHANES Daten[f]	tägliche Kalibrierung mit Gerätestandard; in vivo Variationskoeffizienten 3,2 % Schenkelhals, 3,1 % Ward'sches Dreieck, 2,5 % Trochanter, 0,9 % LWS (Doppelmessungen von 12 Freiwilligen, > 66 Jahre)[g]
Thomas-John 2009	DXA (GE Lunar Prodigy)	Schenkelhals	junge kaukasische Männer	Präzisionsfehler < 0,01g/cm^2, tägliche Kalibrierung

DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; DXA= Dual X-Ray-Absorptiometry; LWS = Lendenwirbelsäule; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study; n. g.= nicht genannt; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; SD = Standardabweichung; SPA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry; WS = Wirbelsäule

a: Daten Nguyen et al. 2005 [264] entnommen.

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte) (Fortsetzung)

b: Daten Nguyen et al. 1996 [262] entnommen.
c: Daten Nguyen et al. 2005 [264] entnommen.
d: Daten Cummings et al. 2006 [270] entnommen.
e: Angaben Burger et al. 1994 [274] entnommen; Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf die Messungen am Schenkelhals.
f: Angabe Schuit et al. 2004 [277] entnommen.
g: Daten Burger et al. 1994 [274] entnommen.

Tabelle 52: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Probandenfluss[a]

Studienname Publikationsname	**$N_{Ursprungskohorte}$**	**$N_{Einschluss}$**[b]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Personen)**[c]
DOES				
Nguyen et al. 1993	3851[d, e]	709	709	trifft nicht zu
Nguyen et al. 1996	3676[d, f]	820	752	keine DXA-Werte (N = 68)
Nguyen et al. 2001	2251[g]	739[h]	739	trifft nicht zu
Nguyen et al. 2005	n. g.	689	689	trifft nicht zu
Nguyen et al. 2007	2216[i]	826	826	trifft nicht zu
Nguyen et al. 2008	3676[j]	858	858	trifft nicht zu
Ahlborg et al. 2008	822[k]	43[l]	43	trifft nicht zu
MrOS				
Bauer et al. 2007	5995	5607[m]	5581[n]	Frakturen nicht als Frakturen nach Niedrigtrauma verifiziert (N = 26)
			5606[o]	Hüftfraktur nicht als Frakturen nach Niedrigtrauma verifiziert (N = 1)
Cummings et al. 2006	5995	5384[p]	5384	trifft nicht zu
Freitas et al. 2008	5995	5995	5995	trifft nicht zu
Black et al. 2008	5995	3786	3347	CT-Scans nicht verwertbar (N = 439)
Orwoll et al. 2009	5995	Fälle 82	Fälle 40	CT-Scan nicht vorhanden bzw. nicht verwertbar (N = 42)
		Kontrollen 225	Kontrollen 210	CT-Scans nicht verwertbar (N = 15)
Rotterdamstudie				
Van der Klift et al. 2002	7983	2445[q]	2106	fehlende Angaben zu Kovariablen (N = 339)
Schuit et al. 2004	7983	3075	2437	keine DXA-Werte (N = 638)
Thomas-John 2009	297	257	255	n. g.[r]

DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt

a: Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargestellt.
b: Die für die vorliegende Bewertung relevante Population.
c: Bezieht sich auf Differenz zwischen NEinschluss und NAusgewertet.
d: Aktueller Stand (bei Publikation) einer laufenden Kohortenstudie.
e: Männer / Frauen: N = 1690 / N = 2161.
f: Männer / Frauen: N = 1581 / N = 2095 .

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Probandenfluss (Fortsetzung)

g: Männer / Frauen: N = 868 / N = 1383.
h: Männer mit Frakturen des Ober- oder Unterarms bzw. des Handgelenks mit vollständigen Datensätzen.
i: Keine getrennte Angabe zur Anzahl von Männern und Frauen; von den 2251 lagen allerdings für N = 826 Männer und N = 1301 Frauen (Summe N = 2127) Basisdaten vor.
j: Männer N = 1581 / Frauen N = 2095.
k: Männer in der DOES-Kohorte.
l: Männer mit Prostatakarzinom in der DOES-Kohorte.
m: Alle Probanden, für die QUS-Baselinewerte vorlagen.
n: Ausgewertet für nicht vertebrale Frakturen.
o: Ausgewertet für Hüftfrakturen.
p: Allerdings liegt hier eine Dateninkonsistenz von N = 1 vor (5995-610 [nicht kaukasische Herkunft] = 5385, in der Publikation wird allerdings N = 5384 berichtet).
q: Es gibt geringfügige Dateninkonsistenzen (N = 1 bezogen auf die Männer) zwischen der Fallzahlen im Textfluss und den Angaben in den tabellarischen Auswertungen.
r: Allerdings geht aus Publikation nicht eindeutig hervor, ob 255 oder 257 Personen ausgewertet wurden; es finden sich beide Angaben in der Publikation.

5.5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 53 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ohne Unterteilung in Studien- und Endpunktebene dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). Da die Ergebnisse oder Analysen in mehreren Publikationen pro Studie berichtet wurden, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeder Publikation dargestellt.

Für keine der Studien wurde beschrieben, dass eine Verblindung gegenüber der prognostischen Information, also dem Ergebnis der Knochendichtemessung, vorgenommen wurde.

Die Ursprungskohorte wird nicht zur Einschätzung des Einflusses fehlender Werte auf das Verzerrungspotenzial einbezogen. Ausschlaggebend ist die Studienpopulation der für den vorliegenden Bericht relevanten Auswertung.

Insgesamt muss den Ergebnissen aus 2 Publikationen verschiedener Studien ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden. Bei Schuit et al. 2004 (Rotterdamstudie) lag dies an einer Ausfallrate von mehr als 20 % und bei Ngyuen et al. 2008 (DOES) an einer fehlenden adäquaten Adjustierung bei der Auswertung.

Tabelle 53: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials[a]

Studienname Publikationsname	Vollständigkeit der Analysepopulation		Verblindung gegenüber der prognostischen Information[b]	Gleichartige Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)	Statistische Auswertung			Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
	Beschreibung fehlender Werte[c]	Keine Hinweise auf Verzerrung durch fehlende Werte[c]			Adäquates Verfahren	Adäquate Adjustierung	Modellcheck			
DOES										
Nguyen et al. 1993	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	ja[e]	ja	nein[f]	niedrig
Nguyen et al. 1996	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	ja[g]	ja	nein[f]	niedrig
Nguyen et al. 2001	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	nein[f]	niedrig
Nguyen et al. 2005	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	ja[g]	ja	nein[f]	niedrig
Nguyen et al. 2007	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	ja[g]	ja	nein[f]	niedrig
Ngyuen et al. 2008	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	nein	unklar[h]	ja	nein[f]	hoch[i]
Ahlborg et al. 2008	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	ja	ja	nein[f]	niedrig
MrOS										
Freitas et al. 2008	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	nein[f]	niedrig
Bauer et al. 2007	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	nein[f]	niedrig
Cummings et al. 2006	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	nein[f]	niedrig
Black et al. 2008	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	nein[f]	niedrig
Orwoll et al. 2009	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	nein	niedrig
Rotterdamstudie										
Van der Klift et al. 2002	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	nein[f, j]	niedrig
Schuit et al. 2004	ja	nein[k]	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	nein[f]	hoch[k]

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

Studienname Publikationsname	Vollständigkeit der Analysepopulation		Verblindung gegenüber der prognostischen Information[b]	Gleichartige Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)	Statistische Auswertung			Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
	Beschreibung fehlender Werte[c]	Keine Hinweise auf Verzerrung durch fehlende Werte[c]			Adäquates Verfahren	Adäquate Adjustierung	Modellcheck			
Thomas-John 2009	nein[l]	ja	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	niedrig
DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study										

a: Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargesteindex
b: Gilt bei objektiven Zielkriterien wie klinisch manifesten Frakturen und Mortalität nur für den Patienten. Bei subjektiven Zielkriterien, wie radiologisch bestätigte Wirbelkörperfrakturen auch für die Endpunkterhebung.
c: Differenz zwischen $N_{Einschluss}$ und $N_{Ausgewertet}$.
d: Keine Angabe (nicht beschrieben).
e: Validierung an unabhängiger Teilstichprobe; Berechnung Konkordanz-Index.
f: Große bevölkerungsbezogene Kohortenstudie – unklar, welche Fragestellungen post-hoc definiert wurden.
g: Überprüfung von Modellannahmen (Proportionale Hazards).
h: Für das für den vorliegenden Bericht relevante Modell.
i: Fehlende Adjustierung.
j: Abweichende Angaben zu N Männer gesamt und Mortalität im Text (gesamt: N = 2445, Mortalität: N = 399) und in der Tabelle (gesamt: N = 2446, Mortalität: N = 405).
k: Ausfallrate betrug mehr als 20 %.
l: Eventuell Druckfehler; alle Tabellenangaben sowie Textstellen lauten N = 255; 1. Zeile Ergebnisse: N = 257.

5.5.3 Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen

5.5.3.1 Klinisch manifeste Frakturen

In den Studien wurden unterschiedliche Analysearten zum Frakturrisiko durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden:

- Frakturrisiko pro Differenz des Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung (Während in Tabelle 55 die detaillierten Angaben zu Frakturmessungen und -definitionen dargestellt sind, enthält Tabelle 56 die Angaben zu den Ergebnissen.)
- Frakturrisiko stratifiziert nach Knochendichteausgangswert (Tabelle 57)

Die hier aufgeführte Reihenfolge der Analysen wird auch als Hierarchie ihrer Wertigkeit für die Interpretation der Ergebnisse angelegt. Für die Interpretation können Ergebnisse aus verschiedenen Studien gemeinsam betrachtet werden, wenn für die DXA-Messung der gleiche Messort herangezogen und dieselbe Frakturart erhoben wurde. Diese Voraussetzung war nur selten erfüllt.

Tabelle 54 gibt einen Überblick darüber, aus welchen Untersuchungen statistisch oder nicht statistisch signifikante Ergebnisse hervorgingen. Dieser Überblick ist sortiert nach Frakturart und enthält für alle Studien(-publikationen) die durchgeführten Analysearten und DXA-Messorte.

Die am häufigsten durchgeführte Analyse war die Veränderung des Frakturrisikos bei um eine Standardabweichung differierenden Knochendichtemesswerten. Für nicht vertebrale Frakturen (gesamt bzw. nicht näher spezifiziert) lagen Auswertungen aus 3 Studien vor (MrOS, DOES Rotterdamstudie). Ergebnisse aus 2 Studien lagen für Hüftfrakturen (MrOS und DOES) und für niedrigtraumatische Frakturen (inklusive klinisch manifester Wirbelkörperfrakturen) vor (DOES und Thomas-John 2009). Für diese Ergebnisse konnten die Studien jeweils gemeinsam betrachtet werden. Sonst lag jeweils nur eine Auswertung vor. Die meisten Analysen zeigten statistisch signifikant erhöhte Frakturrisiken bei Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung. Bei Ahlborg et al. 2008, die eine kleine Subgruppe von Männern mit Prostatakarzinom untersuchten, zeigten sich für diese Zielgröße keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auch in den nach Knochendichteausgangswerten stratifizierten Auswertungen wurden zumeist signifikant höhere Frakturrisiken in den niedrigen Strata gefunden. Insgesamt wurden statistisch signifikant erhöhte Frakturrisiken am häufigsten in Assoziation mit niedrigen Knochendichtemesswerten am Schenkelhals gefunden. Nur für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (MrOS, Freitas et al. 2008) wurde ein numerisch etwas größeres Risiko berichtet, wenn die Knochendichte an der LWS anstelle der Gesamthüfte gemessen wurde. Die Ergebnisse von MrOS dokumentierten auch, dass Messwerte an Schenkelhals und Hüfte das Hüftfrakturrisiko (numerisch) besser

prädizieren als das Risiko für andere Frakturarten. Die Prädiktion von Hüftfrakturen durch Schenkelhals- und Hüftmessungen war darüber hinaus statistisch signifikant (Konfidenzintervalle überlappten sich nicht) besser als die durch LWS-Messungen (Cummings et al. 2006).

Zusammenfassung

Insgesamt können aus den Ergebnissen für ältere Männer mit Verdacht auf Osteoporose folgende Aussagen abgeleitet werden:

- Ein Beleg liegt vor für einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Hüftfrakturrisiko, wenn die Knochendichte mit der DXA am Schenkelhals erhoben wird. Ein Hinweis liegt vor, wenn die Knochendichte an der LWS oder Gesamthüfte gemessen wird.

- Es liegen Hinweise für einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Risiko für klinisch manifeste Frakturen vor. Das gilt insbesondere für folgende Frakturarten und Messorte:

    - nicht vertebrale Frakturen mit oder ohne Hüftfrakturen: Messort LWS, Gesamthüfte oder Schenkelhals

    - Humerusfraktur: Messort LWS oder Schenkelhals

    - Unterarm- / Handgelenkfraktur: Messort Schenkelhals

    - klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur: Messort LWS, Gesamthüfte oder Schenkelhals

    - niedrig traumatische Frakturen (inklusive klinisch manifester Wirbelkörperfrakturen): Messort Schenkelhals

Tabelle 54: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – statistisch signifikante Ergebnisse bei „klinisch manifesten Frakturen“[a]

Studienname Publikationsname	Analysearten					
	Frakturrisiko bei Abnahme der KD pro SD			Frakturrisiko stratifiziert nach KD-Ausgangswert		
	DXA-Messorte			DXA-Messorte		
	LWS	Hüfte	SH	LWS	Hüfte	SH
Nicht vertebrale Fraktur						
MrOS						
Bauer et al. 2007	-	↑	↑	-	-	↑[b]
Cummings et al. 2006	↑	↑	↑	-	-	-
DOES						
Nguyen et al. 2008	↑	-	↑	-	-	-
Ahlborg et al. 2008	↔	-	↔	-	-	-
Rotterdamstudie						
Schuit et al. 2004	-	-	-	-	-	↑[c, d]
Nicht vertebrale Frakturen ohne Hüftfraktur						
MrOS						
Cummings et al. 2006	↑	↑	↑	-	-	-
Hüftfraktur						
MrOS						
Bauer et al. 2007	-	↑	↑	-	-	↑[b]
Cummings et al. 2006	↑	↑	↑	-	-	-
Black et al. 2008	-	-	↑	-	-	-
Orwoll et al. 2009	-	↑	-	-	-	-
DOES						
Nguyen et al. 1996	-	-	↑	-	-	-
Nguyen et al. 2005	-	-	↑	-	-	-
Humerusfraktur						
DOES						
Nguyen et al. 1996	-	-	↑	-	-	-
Nguyen et al. 2001	↑	-	↑	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – statistisch signifikante Ergebnisse bei „klinisch manifesten Frakturen“[a] (Fortsetzung)

Studienname Publikationsname	Analysearten					
	Frakturrisiko bei Abnahme der KD pro SD			Frakturrisiko stratifiziert nach KD-Ausgangswert		
	DXA-Messorte			DXA-Messorte		
	LWS	Hüfte	SH	LWS	Hüfte	SH
Unterarm- / Handgelenkfraktur						
DOES						
Nguyen et al. 2001	↔	-	↑	-	-	-
Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur						
MrOS						
Freitas et al. 2008	↑	↑	-	-	k. A.	-
DOES						
Nguyen et al. 1996	-	-	↑	-	-	-
Niedrig traumatische Fraktur (inklusive klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur)						
DOES						
Nguyen et al. 1993	-	-	↑	-	-	k. A.
Nguyen et al. 1996	-	-	↑	-	-	-
Nguyen et al. 2007	-	-	↑	-	-	-
Thomas-John 2009	-	-	↔	-	-	-

↑ = statistisch signifikantes Ergebnis (bei erniedrigter KD besteht ein statistisch signifikant erhöhtes Frakturrisiko bzw. beim Auftreten von Frakturen liegt eine statistisch niedrigere KD im Vergleich zu Personen ohne Frakturen vor)

↔ = kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich eines statistischen Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturen

- = nicht untersucht

DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry k. A. = keine Angabe zur statistischen Signifikanz; LWS = Lendenwirbelsäule; KD = Knochendichte; SH = Schenkelhals

a: Sofern nicht anders vermerkt, liegt allen Ergebnissen ein niedriges Verzerrungspotenzial zugrunde.
b: Bezieht sich sowohl auf Personen mit Osteoporose als auch auf Personen mit Osteopenie vs. normale Knochendichte.
c: Statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Gesamtgruppe sowie der Subgruppe 55-64 Jahre: bezieht sich auf Personen mit Osteoporose, nicht auf jene mit Osteopenie vs. normale Knochendichte.
d: Diesem Ergebnis liegt ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde.

Tabelle 55: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Angaben zu Frakturmessungen für die Erhebung des Frakturrisikos bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung[a]

Studienname **Publikationsname**	**Endpunktmessung / Frakturdefinition**
DOES	
Nguyen et al. 1993	Alle Frakturen / n. g.
Nguyen et al. 1996	Alle niedrig traumatischen Frakturen (radiologisch bestätigt); klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen in Wirbeln, die zuvor radiologisch unauffällig waren
Nguyen et al. 2001	Humerus-, Unterarm-, Handgelenkfrakturen; low trauma, radiologisch bestätigt
Nguyen et al. 2005	Hüftfrakturen / n. g.
Nguyen et al. 2007	Alle niedrig traumatischen Frakturen (radiologisch bestätigt); klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen in Wirbeln, die zuvor radiologisch unauffällig waren
Nguyen et al. 2008	Alle osteoporosetypischen Erstfrakturen (Hüfte, klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen, Handgelenk-, Meta-Karpal-, Humerus-, Skapula-, Klavikula-, distale Oberschenkel-, proximale Unterschenkel-, Kniescheiben-, Becken- und Brustbeinfrakturen)
Ahlborg et al. 2008	Alle radiologisch dokumentierten Frakturen im Nachbeobachtungszeitraum
MrOS	
Freitas et al. 2008	Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (radiologisch bestätigt) in Wirbelkörpern, die zuvor radiologisch unauffällig waren
Bauer et al. 2007	Nicht vertebrale Frakturen: Selbstbericht bestätigt durch Befund oder Röntgenbild
Cummings et al. 2006	Nicht vertebrale Frakturen: Selbstbericht bestätigt durch Befund oder Röntgenbild
Black et al. 2008	Frakturen[b], durch Krankenakte (inkl. radiologischem Befund) verifiziert
Orwoll et al. 2009	Hüftfrakturen, radiologisch verifiziert
Thomas-John 2009	Alle niedrigtraumatischen Frakturen, aus der Dokumentation der elektronischen Patientenakte

a: Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargestellt
b: Im Methodenteil der Publikation steht „fractures“, in den Auswertungen „hip fractures“.

Tabelle 56: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten[a]

Studienname Publikationsname	Beobachtungsdauer (Jahre)	Messort	Frakturtyp	Ausgewertete Personen N	Anzahl Personen mit Frakturereignis N	Effektschätzer [95 %-KI]
DOES						
Nguyen et al. 1993	max. 3	SH	alle Frakturen	700[b]	38[c]	OR 1,98 [1,51; 2,61][d]
Nguyen et al. 1996	max. 5	SH	alle Frakturen	752	n. g.	OR 0,72 [0,63; 0,82][e]
					n. g.	OR 0,68 [0,58; 0,80][f]
			multiple Frakturen		n. g.	OR 0,56 [0,39; 0,78][f]
			Hüftfrakturen		n. g.	OR 0,34 [0,20; 0,58][f]
			Knöchelfrakturen		n. g.	OR 0,73 [0,53; 1,00][f]
			Humerusfrakturen		n. g.	OR 0,48 [0,31; 0,75][f]
			Wirbelkörperfrakturen		n. g.	OR 0,52 [0,39; 0,69][f]
			Rippenfrakturen		n. g.	OR 0,57 [0,37; 0,88][f]
Nguyen et al. 2001	7,3[g]	SH	Humerus-frakturen	739	14	HR 2,27 [1,16; 4,48][h] p < 0,05
		LWS				HR 1,69 [1,12; 2,54][i] p < 0,05
		SH	Unterarm- / Handgelenkfrakturen		21	HR 1,52 [1,01; 2,29][h] p < 0,05
		LWS				HR 1,18 [0,92; 1,53][i]
Nguyen et al. 2005	12[g]	SH	Hüftfrakturen	689	29	HR 3,4 [2,5; 4,6][j] HR 3,3 [2,8; 4,0][k] HR 2,8 [2,3; 3,4][l]
Nguyen et al. 2007	11[g] (max. 15)	SH	alle Frakturen	826	142	HR 1,39 [1,22; 1,59][m]
Ngyuen et al. 2008	12 (7-14)[n]	SH	alle osteoporosetypischen Frakturen	858	149	HR 1,62 [1,43; 1,83][o, p]
		LWS				HR 1,54 [1,30; 1,82][o, q]
Ahlborg et al. 2008	11,1[g]	SH	alle radiologisch dokumentierten Frakturen + klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen	43	15	HR 1,72 [1,00; 3,13][o] HR 1,78 [0,98; 3,37][r]
		LWS				HR 1,49 [0,72; 3,10][o] HR 1,47 [0,70; 3,11][r]

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten[a] (Fortsetzung)

Studienname Publikationsname	Beobachtungsdauer (Jahre)	Messort	Frakturtyp	Ausgewertete Personen N	Anzahl Personen mit Fraktur-ereignis N	Effektschätzer [95 %-KI]
MrOS						
Freitas et al. 2008	4,7 (0,9)[s]	Gesamt-hüfte	Wirbelkörper-frakturen	5995	61	HR 1,9 [1,4; 2,5][r] p < 0,001
		LWS				HR 2,3 [1,6; 3,2][r] p < 0,001
Bauer et al. 2007	4,2 (1,0)[s]	SH	nicht vertebrale Frakturen	5581	239	HR 1,6 [1,4; 1,9][t]
		Gesamt-hüfte				HR 1,6 [1,4; 1,9][t]
		SH	Hüftfrakturen	5606	49	HR 3,5 [2,5; 4,9][t]
		Gesamt-hüfte				HR 2,9 [2,2; 4,0][t]
Cummings et al. 2006	4,4[u]	Gesamt-hüfte	nicht vertebrale Frakturen	5384[v]	317	HR 1,63 [1,45; 1,83][t]
		SH				HR 1,60 [1,41; 1,81][t]
		LWS				HR 1,5 [1,33; 1,68][t]
		Gesamt-hüfte	Hüftfrakturen		59	HR 3,15 [2,40; 4,13][t]
		SH				HR 3,68 [2,68; 5,05][t]
		LWS				HR 1,54 [1,18; 2,02][t]
		Gesamt-hüfte	nicht vertebrale Frakturen außer Hüfte		258	HR 1,38 [1,22; 1,57][t]
		SH				HR 1,34 [1,17; 1,54][t]
		LWS				HR 1,47 [1,29; 1,68][t]
Black et al. 2008	5,5	SH	Hüftfrakturen	3347	42	HR 4,13 [2,67; 6,38][w]
Orwoll et al. 2009	5.5	Gesamt-hüfte	Hüftfrakturen	250[x]	40	HR 5,1 [2,8; 9,2][y]
						HR 4,6 [2,6; 8,3][z]
						HR 4,4 [2,1; 9,1][aa]

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten[a] (Fortsetzung)

Studienname Publikationsname	Beobachtungsdauer (Jahre)	Messort	Frakturtyp	Ausgewertete Personen N	Anzahl Personen mit Fraktur-ereignis N	Effektschätzer [95 %-KI]
Thomas-John 2009	34 (3)[bb]	SH	niedrigtrauma-tische Frakturen	255	41	OR 3,0 [1,0; 9,1][cc]

DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LWS = Lendenwirbelsäule; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; OR = Odds Ratio; p = p-Wert; RR = relatives Risiko; SH = Schenkelhals

a: Sofern Ergebnisse der Veränderung der Knochendichte nach oben berichtet wurden, wurde dies in Fußnoten vermerkt. Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargestellt.
b: Diskrepanz zwischen Ergebnistabelle und beschriebenem Patientenfluss: Dort wird von 709 ausgewerteten Probanden berichtet.
c: Frakturereignisse in der ausgewerteten Population.
d: Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Quadrizepskraft, Haltungsinstabilität, Alter nicht statistisch signifikant.
e: Cox Proportional Hazard-Modell, univariat, HR für eine Knochendichtedifferenz um eine SD nach oben, Effektmaß im Artikel als OR bezeichnet.
f: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für Alter, Quadrizepskraft, Haltungsinstabilität, vorangegangenen Stürze, vorangegangene Frakturen, Gewicht, Größe, Alkoholkonsum, körperlicher Aktivitätsindex, Thiazidgebrauch, HR für eine Knochendichtedifferenz um eine SD nach oben, Effektmaß im Artikel als OR bezeichnet.
g: Angabe als Median.
h: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für Alter, Quadrizepskraft, Haltungsinstabilität, Kalziumaufnahme mit der Nahrung, körperliche Aktivität, Gewicht, Größe, Größenverlust, Stürze, Alkoholkonsum, Rauchen, HR für eine Knochendichtedifferenz von -0,1g/cm^2 (1 SD = 0,14 am Schenkelhals).
i: Cox Proportional Hazard-Modell, univariat, HR für eine Knochendichtedifferenz von -0,1g/cm^2 (1 SD entspricht 0,21 g/cm^2 an der LWS).
j: Cox Proportional Hazard-Modell, univariat, HR für eine Knochendichtedifferenz von -0,12 g/cm^2 (entspricht in etwa einer SD).
k: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für Geschlecht, HR für eine Knochendichtedifferenz von -0,12 g/cm^2 (entspricht in etwa einer SD).
l: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für Alter und Geschlecht, HR für eine Knochendichtedifferenz von -0,12 g/cm^2 (entspricht in etwa einer SD).
m: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für Alter, Haltungsinstabilität, Quadrizepskraft, Stürze, Vorfrakturen. HR für eine Knochendichtedifferenz von -0,12 g/cm^2 (entspricht in etwa einer SD).
n: Angabe als Median und Intersquartilsabstand in Klammern.
o: Cox Proportional Hazard-Modell, univariat.
p: Für den Trennwert von 0,2 g/cm^2 (absolut), entspricht in etwa einer Standardabweichung vom Mittelwert der LSBMD in dieser Stichprobe.
q: Für den Trennwert von 0,12 g/cm^2 (absolut) und liegt damit etwas unterhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert der FNBMD in dieser Stichprobe (0,15 bzw. 0,16 g/cm^2).
r: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für Alter.

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten (Fortsetzung)

s: Angabe als Mittelwert und vermutlich SD in Klammern.
t: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für Alter, Studienzentrum.
u: Angabe vermutlich als Mittelwert, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.
v: Auswertung beschränkt auf Männer mit kaukasischer Ethnizität.
w: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für Alter, BMI, Studienzentrum.
x: Fälle: 40 Probanden mit Hüftfraktur, 210 Kontrollen ohne Hüftfraktur.
y: Cox Proportional Hazard-Modell mit Prentice Weighting Method und Robust-Variance-Schätzung aufgrund des Case-Cohort-Designs, univariat.
z: Cox Proportional Hazard-Modell mit Prentice Weighting Method und Robust-Variance-Schätzung aufgrund des Case-Cohort-Designs, adjustiert für Alter.
aa: Cox Proportional Hazard-Modell mit Prentice Weighting Method und Robust-Variance-Schätzung aufgrund des Case-Cohort-Designs, adjustiert für Alter, BMI, Studienzentrum („site").
bb: Angabe in Monaten als Mittwelwert und SD in Klammern.
cc: Cox Proportional Hazard-Modell, adjustiert für GnRH-Therapie, Alter nicht statistisch signifikant, HR für Patienten mit vs. ohne Osteoporose.

Tabelle 57: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert[a]

Studienname Publikationsname	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Beobachtungsdauer (Jahre)	Strata	Ausgewertete Personen N	Anzahl Personen mit Frakturereignis N (%)	Effektschätzer: HR [95 %- KI]
DOES						
Nguyen et al. 1993	Alle niedrig traumatischen Frakturen (radiologisch bestätigt); klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen in zuvor radiologisch unauffälligen Wirbeln	max. 3	BMD SH			
			1. Quartil	182	18[b] (3,3[c])	n. g.
			2. Quartil	178	5[b] (0,94[c])	n. g.
			3. Quartil	171	9[b] (1,75[c])	n. g.
			4. Quartil	169	6[b] (1,18[c])	n. g.
MrOS						
Freitas et al. 2008	Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (radiologisch bestätigt) in Wirbelkörpern in zuvor radiologisch unauffällig Wirbeln	4,7 (0,9)	BMD Gesamthüfte			
			Osteoporose[d]	127[e]	8 (6,3)[e]	n. g.
			Osteopenie[d]	1927[e]	28 (1,5)[e]	n. g.
			normale BMD[d]	3941[e]	25 (0,63)[e]	n. g.
Bauer et al. 2007	Nicht vertebrale Frakturen: Selbstbericht bestätigt durch Befund oder Röntgenbild	4,2 (1,0)	BMD SH: T-Score			
			alle nicht vertebralen Frakturen			
			> -1	2371	62 (2,6)	1,0 (Referenz)[f]
			-1 - -2,5	2939	143 (4,9)	1,7 [1,2; 2,2][f]
			< -2,5	271	34 (12,5)	3,9 [2,5; 6,0][f]
			Hüftfrakturen			
			> -1	2378	5 (0,2)	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	2955	26 (0,9)	3,2 [1,2; 8,4]
			< -2,5	273	18 (6,6)	17,8 [6,5; 48,7]

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswerta (Fortsetzung)

Studienname Publikationsname	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Beobachtungsdauer (Jahre)	Strata	Ausgewertete Personen N	Anzahl Personen mit Frakturereignis N (%)	Effektschätzer: HR [95 %- KI]
Rotterdam-studie						
Schuit et al. 2004	Nicht vertebrale Frakturen, erfasst aus Primärarzt- und Krankenhaus-dokumentationen	6,8 (2,3)[g]	BMD SH			
			Gesamtgruppe T-Score	2437		
			> -1	n. g.	26[b] (6,6[h])	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	n. g.	89[b] (8,3[h])	1,3 [0,8; 2,0]
			< -2,5	n. g.	30[b] (17,3[h])	2,7 [1,6; 4,5]
			55-64 Jahre: T-Score			
			> -1	n. g.	7[b] (3,5[h])	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	n. g.	26[b] (5,3[h])	1,5 [0,7; 3,5]
			< -2,5	n. g.	7[b] (16,3[h])	4,7 [1,6; 13,4]
			65-74 Jahre: T-Score			
			> -1	n. g.	11[b] (7,8[h])	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	n. g.	34[b] (7,9[h])	1,0 [0,5; 2,0]
			< -2,5	n. g.	10[b] (11,7[h])	1,5 [0,6; 3,6]
			≥ 75 Jahre: T-Score			
			> -1	n. g.	8[b] (15,8[h])	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	n. g.	29[b] (18,9[h])	1,2 [0,5; 2,6]
			<-2,5	n. g.	13[b] (17,3[h])	1,9 [0,8; 4,6]

BMD = Bone Mineral Density; DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study; SH = Schenkelhals

a: Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargesteindex
b: Ereignisse / Stratum
c: Ereignisse pro 100 Personenjahre
d: Osteoporose, Osteopenie nach WHO-Definition: T-Score < -2,5 bzw. < -1 an LWS oder Schenkelhals

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert (Fortsetzung)

e: Eigene Berechnung der Daten aus Abbildung der Publikation.
f: Adjustiert für Alter und Studienzentrum.
g: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.
h: Ereignisse pro 1000 Personenjahre.

5.5.3.2 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.3.3 Frakturassoziierte Schmerzen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.3.4 Frakturassoziierte Mortalität

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.3.5 Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sind in Tabelle 58 und Tabelle 59 dargestellt. Lediglich zur Rotterdamstudie fanden sich hierzu Angaben.

Der Zusammenhang zwischen Knochendichte und Gesamtmortalität wurde für Knochendichte untersucht, die am Messort Schenkelhals gemessen wurde. Die Rotterdamstudie zeigte ein statistisch signifikant erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko bei Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung. In der Publikation sind weitere Auswertungen dargestellt, die einen nicht linearen, badewannenförmigen Risikoverlauf zeigten, wobei das Risiko im Bereich niedriger Knochendichte am höchsten war. Diese Risikostruktur zeigte sich auch in einer nach Knochendichte stratifizierten Auswertung (siehe Tabelle 59), in der sowohl für das obere als auch für das untere Terzil ein Effekt vorlag, der allerdings nur für das untere Terzil statistisch signifikant war. Aufgrund der Tatsache, dass die vorhandenen Daten aus lediglich einer Studie stammen, der nicht lineare Risikoverlauf schwer interpretierbar erscheint und der beobachtete Risikounterschied nicht sehr ausgeprägt ist, wird weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose abgeleitet.

Zusammenfassung

Diese Ergebnisse reichen nicht aus, um einen Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte (am Schenkelhals gemessen per DXA) und erhöhtem Gesamtmortalitätsrisiko bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose abzuleiten.

Tabelle 58: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Gesamtmortalitätsrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten

Studienname Publikations-name	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Erhebungs-zeitraum (Jahre)	Messtechnik / Messort	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer [95 %-KI]
Rotterdamstudie						
Van der Klift et al. 2002	erfasst über Sterberegister (municipal authorities) und Primärarztdokumentationen	5,4[a]	SH	2445[b]	399[b]	HR 1,14 [1,02; 1,28][c]

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Personen; n = Anzahl Ereignisse; n. s. = nicht statistisch signifikant; SH = Schenkelhals

a: Angabe als Mittelwert, Angabe des Variabilitätsmaßes fehlte.
b: Abweichende Angaben zur Gesamtanzahl Männer und zu verstorbenen Männern im Text (gesamt: N = 2445, Mortalität: N = 399) und in der Tabelle (gesamt: N = 2446, Mortalität: N = 405).
c: Adjustiert für Alter, BMI, Diabetes mellitus, Behinderung der unteren Extremitäten (= „lower limb disability“), Rauchen.

Tabelle 59: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Gesamtmortalitäts-risiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert

Studienname Publikations-name	Endpunktmessung	Erhebungs-zeitraum (Jahre)	Strata	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer [95 %-KI]
Rotterdam-studie						
Van der Klift et al. 2002	erfasst über Sterberegister (municipal authorities) und Primärarztdokumen-tationen	5,4[a]	oberes Terzil der BMD	765	136	HR[c] 1,17 [0,89; 1,55]
			mittleres Terzil der BMD	814	106	HR 1,0 (Referenz)
			unteres Terzil der BMD[b]	867	163	HR[c] 1,33 [1,01; 1,74]

BMD = Bone Mineral Density; HR = Harzard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Personen; n = Anzahl Ereignisse

a: Angabe als Mittelwert
b: Messort: Schenkelhals; „Terzile“ bezeichnet Drittel der Werteverteilung in der untersuchten Population
c: Adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Diuretikagebrauch, Gehbehinderung, Rauchen.

5.5.3.6 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen

Hierzu wurden keinen Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.3.7 Zusammenfassung der Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Insgesamt wurden 4 Studien identifiziert, die für Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose den Zusammenhang der Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen untersuchten. Drei davon waren bevölkerungsbezogene prospektive Kohortenstudien und für eine Beobachtungsstudie wurden Veteranen aus der Routineversorgung rekrutiert. Eine Studie berichtete außer den Frakturen auch Daten zum Gesamtmortalitätsrisiko in Abhängigkeit von der Knochendichte. Daten zu frakturassoziierten Funktionseinschränkungen oder Schmerzen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für diese Population nicht beschrieben.

Da im Rahmen von Teilziel 1 kein anderes Verfahren identifiziert wurde, das für Teilziel 4 als Referenztest betrachtet werden konnte, wurden ausschließlich Studien herangezogen, die die zentrale DXA einsetzten.

Die Studien untersuchten zwischen 257 und 5995 Männer, wobei 2 der Studien jeweils mehrere Tausend Männer betrachteten. Eine Analyse bildete diesbezüglich eine Ausnahme, da nur 43 Männer untersucht wurden. Alle Männer lebten selbstständig und ihr mittleres Alter lag zwischen ca. 68 und 79 Jahren, zumeist überschritt die obere Grenze 74 Jahre aber nicht. Die Beobachtungszeiträume betrugen zwischen 2,8 und 12 Jahren (als Mittelwert oder als Median).

Nur in 2 Studien musste einem Teil der Ergebnisse hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden. Ansonsten wiesen die Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Insgesamt konnten nur für 3 von 7 Frakturarten Ergebnisse mehrerer Studien für die Interpretation herangezogen werden. Dies lag daran, dass zumeist nicht die gleichen Kombinationen von Messort und Frakturart in mehreren Studien untersucht wurden. Die in Tabelle 60 dargestellten Schlussfolgerungen hinsichtlich des statistischen Zusammenhangs von Knochendichte und Frakturen beruhen somit meist nur auf einer Studie.

In den Studien wurden keine Daten für die Endpunkte „frakturassoziierte Funktionseinschränkungen“, „frakturassoziierte Schmerzen“, „frakturassoziierte Mortalität“ sowie „Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ bei und nach Frakturen berichtet. Daher sind diese in Tabelle 60 nicht dargestellt.

Insgesamt können für einen Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und erhöhtem Risiko für eine Fraktur bzw. für Gesamtmortalität für ältere Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose folgende Belege bzw. Hinweise abgeleitet werden (siehe Tabelle 60):

- Ein Beleg liegt für den statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Hüftfrakturrisiko vor, wenn die Knochendichte mit DXA am Schenkelhals erhoben wurde. Ein Hinweis liegt vor, wenn die Knochendichte an der LWS oder Gesamthüfte gemessen wurde.

- Es liegt ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und einem erhöhten Risiko für klinisch manifeste Frakturen vor, wenn die Knochendichte per DXA an einem der zentralen Messorte erhoben wurde.

Tabelle 60: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Beleglage zum statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen

Messorte / **Zielgrößen**	**LWS**	**Gesamthüfte**	**Schenkelhals**
Nicht vertebrale Frakturen (gesamt bzw. nicht näher spezifiziert)	↑	↑	↑[a]
Nicht vertebrale Frakturen ohne Hüfte	↑	↑	↑
Hüftfraktur	↑	↑	↑↑[b]
Humerusfraktur	↑	-	↑
Unterarm- / Handgelenkfraktur	⇔	-	↑
Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur	↑	↑	↑
Niedrigtraumatische Frakturen (inklusive klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen)	-	-	↑
Gesamtmortalität	-	-	⇔

↑ = Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko.

↑↑ = Beleg für einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko.

⇔ = kein Beleg für oder Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturrisiko

- = nicht untersucht

a: Beruht auf 3 Studien, die Ergebnisse einer Studie weisen niedriges und die der anderen beiden hohes Verzerrungspotenzial auf.
b: Beruht auf 2 Studien, die Ergebnisse beider Studie weisen niedriges Verzerrungspotenzial auf.

5.5.4 Resultierender Studienpool: Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

Tabelle 61 zeigt die aus der Literaturrecherche resultierenden 4 Studien (6 Publikationen), die den Zusammenhang der Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose untersuchen. Innerhalb der Einteilung nach auslösender Grunderkrankung bzw. Kondition erfolgt die Ordnung der Studien alphabetisch. Drei Studien, die den Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und radiologisch nachweisbaren Wirbelkörperfrakturen untersuchten finden sich in Anhang E.

Tabelle 61: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studienpool[a]

Studienname[b]	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Zustand nach Organtransplantation			
Ferrari 1996	Ferrari SL et al. Eur Respir J 1996; 9(11): 2378-2382.	[280]	nein[c]
Spira 2000	Spira A et al. Chest 2000; 117(2): 476-481.	[281]	ja
Shane 1996	Shane E et al. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 1740-1746.	[282]	ja
Hämodialysetherapie			
Taal 2003[d]	Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8):1917-1921.	[120]	ja
	Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1922-1928.	[121]	
	Taal MW et al. Kidney Int 2003; 63(3): 1116-1120.	[122]	

a: Studien, die ausschließlich Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen berichten, werden am Ende der Tabelle dargestellt.
b: Die Ordnung der Studien erfolgt nach auslösender Grunderkrankung bzw. Kondition.
c: Aus der für die Auswertung relevanten Population wurden mehr als 30 % ausgeschlossen. Daher werden die Ergebnisse nicht dargestellt und gehen somit nicht in die Auswertung ein (siehe Abschnitt 4.4.2).
d: Taal 2003 wurde auch für Teilziel 3 (diagnostische Güte der quantitativen Ultraschallverfahren Osteoporose) eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.4.1). Für die Fragestellung zur diagnostischen Güte enthielt die folgenden Publikationen die relevanten Daten: Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1922-1928; Taal MW et al. Kidney Int 2003; 63(3): 1116-1120.

5.5.5 Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

5.5.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 62 bis Tabelle 65 sind Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien, zum jeweils betrachteten Patientenkollektiv, zur Rekrutierung, zu den Ein- und Ausschlusskriterien, zu Details der Erhebung des prognostischen Merkmals (= Knochendichte) sowie zum Probandenfluss aufgeführt.

Nur Taal 2003 berichtete explizit den Anteil kaukasischstämmiger Studienteilnehmer. Für alle anderen eingeschlossen Studien fehlte diese Angabe. Da diese Studien aber alle in westlichen Ländern durchgeführt wurden und es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass weniger als 80 % Kaukasier waren, wurden diese Studien in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Drei Studien untersuchten Frauen und Männer nach Organtransplantation: Ferrari 1996 und Spira 2000 schlossen Personen nach Lungen- und Shane 1996 nach Herztransplantation ein. Taal 2003 untersuchte Frauen und Männer unter chronischer Hämodialysebehandlung.

Alle Studien waren prospektive Beobachtungsstudien. Die eingeschlossenen Populationen waren klein, sie lagen zwischen 14 und 106 Frauen und Männern. Die mittleren Beobachtungsdauern der Studien zu Personen nach Organtransplantation lagen bei einem Jahr, die Personen unter Hämodialyse wurden hingegen im Durchschnitt 3,5 Jahre beobachtet. Die Studien wurden in der Schweiz, in Großbritannien, in den USA und in Kanada durchgeführt. Bis auf eine bizentrisch durchgeführte Studie waren alle Studien monozentrisch angelegt. Für eine Studie fehlte die Angabe.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren kaum beschrieben. Nur Shane 1996 beschrieb mehrere Ausschlusskriterien, die vorwiegend andere Erkrankungen oder die Einnahme von bestimmten Medikamenten betrafen. Das Alter der Transplantationspatientinnen / -patienten lag im Mittel bzw. Median zwischen 47 und fast 54 Jahren. Die Personen, die sich einer dauerhaften Hämodialyse unterzogen, waren durchschnittlich fast 61 Jahre alt.

Bei Ferrari 1996 wiesen die Probanden im Vergleich zu jungen gesunden Erwachsenen im Mittel eine statistisch signifikant erniedrigte Knochendichte auf, wohingegen bei Shane 1996 dieser Vergleich keine erniedrigte Knochendichte der Probanden zeigte. Die Anteile der Personen mit Osteoporose bzw. Osteopenie beliefen sich abhängig vom Messort bei Spira 2000 auf jeweils 32 % (LWS) oder 32 % bzw. 54 % (Schenkelhals) und bei Taal 2003 auf 14 % bzw. 44 % (LWS).

Bis auf Taal 2003 wurde für alle Studien in der Beschreibung der Erhebung des prognostischen Merkmals die Qualitätssicherung berichtet, nur für Ferrari 1996 und Shane 1996 auch

die Angabe des für die Ableitung von relativen Messgrößen notwendigen, verwendeten Referenzkollektivs.

Alle Patientinnen und Patienten, die eine Organtransplantation erhalten hatten, wurden immunsuppressiv behandelt.

Im Folgenden werden die Studiendesigns kurz beschrieben:

In der Studie Ferrari 1996 wurden zwischen Dezember 1992 und September 1995 Frauen und Männer eingeschlossen, die eine Lungentransplantation erhalten sollten. Die Knochendichtemessungen sollten vor Transplantation nicht älter als 6 Monate sein, ansonsten wurden sie wiederholt. Vierzehn der 21 Personen wurden schlussendlich transplantiert (siehe Tabelle 65).

Spira 2000 schloss Frauen und Männer ein, die zwischen Juni 1996 und Februar 1998 eine Lungentransplantation erhalten und mindestens 6 Monate überlebt hatten. Von 40 Personen, die eine Transplantation erhalten hatten, überlebten 31, von denen dann allerdings nur für 28 Personen Knochendichtemesswerte zur Verfügung standen (siehe Tabelle 65). Ein Grund hierfür wurde nicht angegeben. Die Knochendichtemessungen erfolgten im Mittel 4,9 Monate vor der Transplantation.

Shane 1996 untersuchte 50 Frauen und Männer, die zwischen Juli 1991 und Januar 1994 eine Herztransplantation erhalten hatten. Die Knochendichtemessung wurde 5 (1) Monate (Angabe vermutlich als Mittelwert und Standardabweichung) vor der Transplantation durchgeführt. Sechs Personen erhielten ihre Knochendichtemessung allerdings erst 2 Wochen nach der Transplantation.

Die in Taal 2003 beschriebenen Patienten wurden ursprünglich für eine Studie rekrutiert, die die Risikofaktoren für eine erniedrigte Knochendichte bei Hämodialysepatienten untersuchte. Die Patienten dieser Studie wurden danach weiter beobachtet, um zu zeigen, dass eine an der Gesamthüfte gemessene erniedrigte Knochendichte ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität bei diesen Patienten ist. Diese Personen stellen die für die vorliegende Untersuchung relevante Population dar.

Tabelle 62: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika

Studien-name	Land / Zentren	Rekrutierung bzw. Setting der Studienpopulation	Eingeschlossene Population	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[a]	Relevante Zielgrößen
Zustand nach Organtransplantation						
Ferrari 1996	Schweiz / n. g.	n. g.	Frauen / Männer vor Lungen-transplantation	Lungenversagen im Endstadium	n. g.	Klinisch manifeste Wirbelkörper-frakturen
Spira 2000	Kanada / mono-zentrisch	Krankenhaus	Frauen / Männer nach Lungen-transplantation	Überlebensdauer mind. 6 Monate nach Transplantation; vorhandener Knochendichte-befund vor Transplantation	n. g.	Klinisch manifeste Frakturen
Shane 1996	USA / mono-zentrisch	Transplantations-zentrum	Frauen / Männer nach Herz-transplantation	Herztransplantation	Erkrankungen die den Knochen- bzw. Mineralstoffwechsel beeinflussen Einnahme von: Bisphosphonaten, Schilddrüsenhormonen, Glukokortikoid[b] (laufend oder vorangegangen) Laufende Hormonersatz- oder Kalzitonintherapie	Frakturen (intendiert: alle Typen)
Hämodialysetherapie						
Taal 2003	Groß-britannien / bizentrisch	Städtisches Kranken-haus, externes Zentrum (jeweils Abteilung für Nieren-erkrankungen)	Frauen / Männer	Chronische Hämodialyse seit mindestens 1 Monat	n. g.	**Mortalität**

n. g. = nicht genannt

Tabelle 62: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

a: Unter Ein- und Ausschlusskriterien werden alle Kriterien der Studien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültigen / selbsterklärenden Kriterien zählen: Krankheiten, die eine vollständige Studienteilnahme verhindern (z. B. vorzeitiger Tod), Auskunftsfähigkeit der Probanden, wohnhaft in der Nähe der Klinik während der Studiendauer.
b: 10 mg Prednisonäquivalent/Tag über einen Zeitraum von 3 Monaten.

Tabelle 63: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studien-name	Popula-tion N	Alter in Jahren[a]	Personen mit Vor-frakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores, ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. -porose[a]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporose-typische Frakturen)[a, b]	Beobach-tungs-dauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Zustand nach Organtransplantation								
Ferrari 1996	21[c] m = 9 w = 12	47 (11)	3 (14)[d]	im Vergleich zu jungen gesunden Erwachsenen: -12 (4) %; p = 0,003[h]	-25 (2) %; p < 0,001[i] Oberschenkelschaft: -9 (2) %; p = 0,001[j]	Präoperativ: Kalzium + Vitamin D oder HRT: N = 9 (43 %)[e] Postoperativ: Kalzium + Vitamin D: N = 14[f] Fluorid bzw. HRT: N= 5 (36 %)[g]	chronische Kortikoideinnahme in der Vorgeschichte: N = 12 (57 %)[d] Raucher: N = 14 (67 %)[d]	1
Spira 2000	28 m = 16 w = 12	53,5 (21-67)[k]	0[l]	T-Score: -1,72 (1,37) Z-Score: -1,44 (1,5) Osteopenie: 9 (32) Osteoporose: 9 (32)	T-Score: -2,65 (1,03) Z-Score: -1,5 (1,43) Osteopenie: 9 (32) Osteoporose: 15 (54)	n. g.	Grunderkrankungen: COPD N = 10 (36 %) CF: N = 7 (25 %) IPF: N = 4 (14 %) andere chronische Lungenerkrankungen N = 7 (25 %)	1

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name	Popula-tion N	Alter in Jahren[a]	Personen mit Vor-frakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores, ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. -porose[a]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporose-typische Frakturen)[a, b]	Beobach-tungs-dauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)								
Shane 1996	47[m] m = 34 w = 13	52,1 (10,2)[d]	4 (8,5)[d]	T-Score: -0,62 (1,69) Z-Score: -1,36 (1,4)	T-Score: -0,33 (1,37) Z-Score: -1,63 (1,38)	0[n]	n. g.	1
Hämodialysetherapie								
Taal 2003	77[o] m= 40 w = 37	60,8 (16,2)[d]	7 (9[d])	Osteoporose: 11 (14) Osteopenie: 34 (44)[d]		n. g.	BMI: 24,1 (4,5)	3,5[p]

BMD = Bone Mineral Density; BMI = Body-mass-index; COPD = chronische obstrukrive Lungenerkrankung; IPF = Idiopathische Lungenfibrose; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; SE = Standardfehler; w = weiblich; m = männlich; HRT = Hormonersatztherapie; CF = Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

a: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
b: Gewicht in kg, BMI in kg/m^2.
c: Gesamte Gruppe der zur Transplantation anstehenden Patienten, von diesen wurden 14 transplantiert.
d: Eigene Berechnung aus Angaben der Publikation.
e: Wegen: Kortikoidtherapie, vorbestehender Osteoporose oder Menopause.
f: Alle transplantierten Patienten.
g: Bezogen auf alle transplantierten Patienten (N = 14) (Gabe aufgrund massiven Knochendichteverlustes).
h: Verminderte Knochendichte im Vergleich zu jungen, gesunden Erwachsenen (Mittelwert [SD]): LWS: Frauen: 1,07 (0,10), Männer: 1,06 (0,13)
i: Verminderte Knochendichte im Vergleich zu jungen, gesunden Erwachsenen (Mittelwert [SD]): Schenkelhals: Frauen: 0,09 (0,11), Männer: 0,96 (0,15)
j: Verminderte Knochendichte im Vergleich zu jungen, gesunden Erwachsenen (Mittelwert [SD]): Femurschaft: Frauen: 1,73 (0,17), Männer: 2,02 (0,13)
k: Angabe als Median und Spannweite in Klammern.
l: Klinisch manifeste osteoporotische Vorfrakturen; keine Röntgenuntersuchung durchgeführt.

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

m: Ursprünglich wurden 50 Probanden rekrutiert. Drei wurden ausgeschlossen, da keine Baselinemessungen der Knochendichte zur Verfügung standen
n: Dies war ein Ausschlussgrund.
o: 77 Personen entsprechen der ausgewerteten Population, ursprünglich wurden 106 Personen eingeschlossen (Ausschlussgründe: siehe Tabelle zum Probandenfluss).
p: Angabe als Mittelwert, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.

Tabelle 64: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)

Studienname	Messverfahren (Gerät)	Messorte	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision
Zustand nach Organtransplantation				
Ferrari 1996	DXA (Hologic QDR 1000W und QDR2000)	LWS Schenkelhals Oberschenkelschaft	geschlechtsgematchte junge, gesunde Erwachsene	Variationskoeffizient 1-2 % oder weniger (nach Messregion)
Spira 2000	DXA (Hologic QDR1000)	LWS (L1-L4) Schenkelhals	n. g.	tägliche Kalibrierung mittels anthropometrischem „Spine Phantom“ Variationskoeffizienten: in vivo: LWS <1 %, Schenkelhals 1,5 %
Shane 1996	DXA (Hologic QDR1000)	LWS (L2-L4) proximaler Femur (rechts) nicht dominanter Unterarm	T-Scores: junge, geschlechtsspezifische Normalpopulation Z-Scores: altersgematchte, geschlechtsspezifische Normalpopulation	Variationskoeffizient LWS-Messung: in vitro: 0,51 %, in vivo: Frauen mittleren Alters mit geringer BMD: 0,68 % proximaler Femur: in vivo: 1,36 %
Hämodialysetherapie				
Taal 2003	DXA (Lunar Expert-XL)	LWS linke Hüfte (oder rechte Hüfte, wenn dies aus technischen Gründen nicht möglich war) Gesamthüfte	n. g.	n. g.
BMD = Bone Mineral Density; DXA= Dual X-Ray-Absorptiometry; LWS = Lendenwirbelsäule; n. g.= nicht genannt; SD= Standardabweichung				

Tabelle 65: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Probandenfluss

Studienname	**$N_{Ursprungskohorte}$**	**$N_{Einschluss}$[a]**	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Gründe)**[b]
Zustand nach Organtransplantation				
Ferrari 1996	21	14[c]	9[d]	Postoperative Mortalität (N = 3) Keine Angabe (N = 2)
Spira 2000	trifft nicht zu[e]	40	28[d]	Postoperative Mortalität[f] (N = 9) Knochendichtemesswerte fehlend[g] (N = 3)
Shane 1996	trifft nicht zu[e]	50	47	Baselinewerte der Knochendichte fehlend (N = 3)
Hämodialysetherapie				
Taal 2003	trifft nicht zu[e]	106[h]	77	Tod (N = 4) Nierentransplantation (N = 13)[i] Weggezogen (N = 1) Einwilligung zurückgezogen (N = 5)[j] Nicht zur DXA-Messung erschienen (N = 4) Technische Probleme der DXA (N = 1) Nicht genannt (N = 1)
N = Anzahl Personen				

a: Die für die vorliegende Bewertung relevante Population.
b: Bezieht sich auf die Differenz von $N_{Einschluss}$ und $N_{Ausgewertet}$.
c: Transplantierte Patienten.
d: Nach 12 Monaten.
e: Da die eingeschlossene Population nicht aus einer größeren Kohorte stammt.
f: Nach 6 Monaten.
g: Vor der Transplantation.
h: Patienten mit chronischer Hämodialyse; von diesen Probanden sind 88 in das Follow-up und in die für die vorliegende Bewertung relevante Untersuchung eingeschlossen worden.
i: 11 dieser Patienten erst nachdem die Follow-up-Zeit begonnen hatte (= Differenz von 88 und 77).
j: Wegen Strahlenbelastung der DXA.

5.5.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 66 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ohne Unterteilung in Studien- und Endpunktebene dargestellt (siehe Abschnitt 4.3).

Für keine der Studien wurde beschrieben, dass eine Verblindung gegenüber der prognostischen Information, also dem Ergebnis der Knochendichtemessung, vorgenommen wurde.

Allen Studien muss ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse attestiert werden. Der häufigste Grund dafür war eine Ausfallrate von über 20 % (Ferrari 1996, Spira 2000, Taal 2003). Bei Ferrari 1996 wurden sogar 30 % überschritten, was zur Folge hat, dass die Ergebnisse im vorliegenden Bericht nicht dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.4.2). Bei Shane 1996 führte die fehlende Adjustierung für weitere Frakturrisikofaktoren zu hohem Verzerrungspotenzial, was allerdings auch ein zusätzliches Problem in den Studien Ferrari 1996 und Spira 2000 darstellte.

Bei Ferrari 1996 gab es noch einen weiteren Grund für potenziell verzerrte Ergebnisse: der Zeitraum zwischen Knochendichtemessung und Transplantation (Beginn der Nachbeobachtungszeit) konnte maximal 6 Monate betragen. In diesem Zeitintervall ist unter Kortikoidtherapie und bei nachlassender körperlicher Leistungsfähigkeit durchaus mit relevanten Änderungen der Knochendichte zu rechnen.

Tabelle 66: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Studienname	Vollständigkeit der Analysepopulation		Verblindung gegenüber der prognostischen Information[a]	Gleichartige Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)	Statistische Auswertung			Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
	Beschreibung fehlender Werte	Keine Hinweise auf Verzerrung durch fehlende Werte			Adäquates Verfahren	Adäquate Adjustierung	Modellcheck			
Zustand nach Organtransplantation										
Ferrari 1996	nein[b]	nein[c]	unklar[d]	nein[e]	nein[f]	nein	entfällt[g]	ja	ja	hoch[c]
Spira 2000	ja	nein[h]	unklar[d]	ja	ja	nein	entfällt[g]	ja	ja	hoch[h]
Shane 1996	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	nein	entfällt[g]	ja	nein[i]	hoch[j]
Hämodialysetherapie										
Taal 2003	ja[k]	nein[h]	unklar[d]	ja	ja	ja	unklar[d]	ja	ja	hoch[h]

a: Gilt bei objektiven Zielkriterien, wie klinisch manifesten Frakturen und Mortalität nur für den Patienten. Bei subjektiven Zielkriterien wie ausschließlich radiologisch bestätigten Wirbelkörperfrakturen auch für die Endpunkterhebung.
b: 3 von 14 Patienten starben innerhalb des 1. Jahres, für 2 Probanden liegen keine Angaben vor.
c: Ausfallrate betrug mehr als 30 % (Ergebnisse werden daher nicht dargestellt, siehe Abschnitt 4.4.2).
d: Keine Angaben (nicht beschrieben).
e: Messungen wurden innerhalb der 6 Monate vor Transplantation durchgeführt – Patienten unter Kortikoidtherapie und mit nachlassender körperlicher Leistungsfähigkeit können innerhalb von 6 Monaten relevante Mengen an Knochenmasse verlieren.
f: Keine berichtsrelevante Auswertung durchgeführt.
g: Es wurde kein Modell eingesetzt.
h: Ausfallrate betrug mehr als 20 %.
i: Studie wurde laut Autoren aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen – angestrebte Teilnehmerzahl wurde daher nicht erreicht.
j: Es wurde keine adäquate Adjustierung durchgeführt.
k: Nur für einen Patienten fehlte der Ausschlussgrund.

5.5.6 Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen

5.5.6.1 Klinisch manifeste Frakturen

Drei Studien berichteten Ergebnisse zu klinisch manifesten Frakturen. Allerdings konnten keine Daten in die Bewertung eingehen. Bei Ferrari 1996 nicht, da die Ausfallrate mehr als 30 % betrug. Bei Spira 2000 und Shane 1996 nicht, weil ihre Auswertungsart die Prognose-Fragestellung des vorliegenden Berichts nicht adäquat adressiert: In diesen beiden Studien wurden die Ergebnisse jeweils ausschließlich auf dem Vergleich der Knochendichteausgangswerte von Personen mit Fraktur gegenüber Personen ohne Fraktur ausgewertet. In Anhang D sind die Ergebnisse ergänzend in Tabelle 84 dargestellt.

Außerdem machte nur Shane 1996 Angaben zu Gruppenunterschieden; und dies allerdings nur für Frauen und nicht für Männer. Dieser Gruppenunterschied zeigte zwar statistische Signifikanz, allerdings bei hohem Verzerrungspotenzial.

Zusammenfassung

Für Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose liegt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Risiko für klinisch manifeste Frakturen vor.

5.5.6.2 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.6.3 Frakturassoziierte Schmerzen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.6.4 Frakturassoziierte Mortalität

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.6.5 Gesamtmortalität

In Tabelle 67 sind die Ergebnisse zum Gesamtmortalitätsrisiko dargestellt. Nur Taal 2003 berichtete hierzu Ergebnisse.

Das Ergebnis zum Gesamtmortalitätsrisiko, stratifiziert nach Knochendichteausgangswerten, zeigte für Personen sowohl mit Osteoporose als auch mit Osteopenie ein statistisch signifikant höheres Risiko als für Personen mit normaler Knochendichte. Die Effekte waren recht stark, allerdings jeweils mit einem sehr breiten Konfidenzintervall. Die Ergebnisse beruhten auf einem hohen Verzerrungspotenzial.

Zusammenfassung

Für Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose lässt sich weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko ableiten.

Tabelle 67: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Gesamtmortalitätsrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert

Studienname	Endpunktmessung	Beobachtungsdauer (Jahre)	Strata	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gastrointestinale Erkrankungen						
Taal 2003	Aus Fallberichten und Krankenakten	3,5[a]	Osteopenie	34 (44[b])	19 (56[b])	HR[c] 3,33 [1,54; 7,19]; p = 0,002
			Osteoporose	11 (14[b])	9 (82[b])	HR[c] 4,27 [1,71; 10,64]; p = 0,002
			Keine Osteoporose oder Osteopenie	32 (42[b])	13 (41[b])	HR 1,0 (Referenz)

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Personen; n = Anzahl Ereignisse

a: Angabe als Mittelwert, eine Angabe des Variabilitätsmaß fehlte.
b: Eigene Berechnung.
c: Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Ethnizität, CHD, Diabetes, BMI, Dialysedauer, Vortransplantation, Serumalbumin, Hämoglobin, Ferritin, Phosphat, Parathyreoidhormon, Kalzium-Phosphat-Produkt, Harnsäureclearance, Osteopenie, Osteoporose im Cox-Modell.

5.5.6.6 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.6.7 Zusammenfassung der Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

Insgesamt wurden 4 Studien identifiziert, die den Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten osteoporosetypischen Frakturen bzw. Gesamtmortalität bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose untersuchten.

Da im Rahmen von Teilziel 1a und Teilziel 1b kein anderes Verfahren identifiziert wurde, das als Referenz betrachtet werden könnte, wurden ausschließlich Studien herangezogen, die die zentrale DXA als Referenz einsetzten.

Die Studien untersuchten Frauen und Männer nach Lungen- bzw. Herztransplantation sowie Hämodialysepatientinnen und -patienten. Die Fallzahlen der Studien waren recht klein und lagen zwischen 14 und 106 Frauen und Männern. Das Alter der Transplantationspatientinnen und -patienten lag im Mittel bzw. Median zwischen 47 und fast 54 Jahren. Die Personen, die sich einer dauerhaften Hämodialyse unterziehen mussten, waren durchschnittlich fast 61 Jahre alt. Die mittleren Beobachtungsdauern der Studien zu Personen nach Organtransplantation lagen bei einem Jahr, die Personen unter Hämodialyse wurden im Durchschnitt 3,5 Jahre beobachtet.

Alle Studien wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf. Dies lag meist an hohen Ausfallraten. Da die Ausfallrate einmal sogar mehr als 30 % betrug, können entsprechend die Ergebnisse (nach Lungentransplantation) nicht in die Bewertung eingehen und wurden nicht dargestellt.

Tabelle 68 beinhaltet eine Übersicht bzw. die Beleglage der aus den Ergebnissen abgeleiteten Schlussfolgerungen für die Endpunkte für die Daten in den Studien berichtet wurden.

In den Studien wurden keine Daten wurden für die Endpunkte „frakturassoziierte Funktionseinschränkungen“, „frakturassoziierte Schmerzen“, „frakturassoziierte Mortalität“ sowie „Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ bei und nach Frakturen berichtet.

Für Risikogruppen einer sekundären Osteoporose liegt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Risiko für klinisch manifeste Frakturen bzw. zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Gesamtmortalitätsrisiko vor.

Tabelle 68: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Beleglage zum statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen

Zielgrößen / Messorte / **Grunderkrankung / Kondition**	**LWS**	**Gesamthüfte**	**Schenkelhals**
Klinisch manifeste Frakturen			
Zustand nach Organtransplantation	⇔	-	⇔
Gesamtmortalität			
Hämodialyse	⇔	-	-
⇔ = kein Beleg für oder Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturen - = nicht untersucht			

5.6 Linked Evidence

Aus Teilziel 1 ließ sich keine Aussage hinsichtlich des Nutzens für zum Goldstandard DXA alternative Knochendichtemessverfahren ableiten. In Ermangelung von direkter Evidenz sollte versucht werden mithilfe der Verknüpfung („Verlinkung“) von Ergebnissen aus Therapie- und diagnostischen Querschnittsstudien einer Antwort näherzukommen. Eine Basis für den „Linked Evidence“-Ansatz sollten Ergebnisse aus Therapiestudien bilden, die zeigen, dass Personen mit erniedrigter Knochendichte, die per Goldstandard diagnostiziert wurden, von einer Behandlung profitieren. Aus den diagnostischen Querschnittsstudien musste hervorgehen, dass mit einem alternativen (Index-)Verfahren dieselben Personen identifiziert werden, wie über den Goldstandard (siehe zu Linked Evidence Abschnitt 4.4.7). Hierfür wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestanforderung an einen Indextest definiert (siehe Abschnitte 4.4.2 und 4.4.6.2). Während aus den Therapiestudien ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung mit einem Arzneimittel für Frauen mit einem T-Score von -2,5 (gemessen per Goldstandard) abgeleitet werden konnte (siehe Abschnitt 5.2.6.8), zeigte sich für keinen der in den eingeschlossenen diagnostischen Querschnittsstudien untersuchten Indextests, dass die Mindestanforderung erfüllt wurde (siehe Abschnitte 5.4.3.4, 5.4.6.4 und 5.4.9.8). Eine weiterführende Betrachtung der Vergleichbarkeit von Populationen aus Therapie- und Diagnosestudien entfiel daher, eine Verknüpfung der Ergebnisse war nicht möglich.

5.7 Zusammenfassung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des Patientennutzens einer Knochendichtemessung zur Prävention von osteoporosetypischen Frakturen bei Personen ohne vorbestehende Frakturen und der damit gegebenenfalls verbundenen Folgen. Dieses Ziel impliziert verschiedene Teilziele: Erstens kann die Nutzenbewertung anhand unterschiedlicher Arten von Evidenz vorgenommen werden (Prüfung der Anwendung der Knochendichtemessung als Intervention [Teilziel 1a] oder Prüfung der aus der Anwendung resultierenden Konsequenz [Teilziel 1b]). Zweitens können 2 prinzipiell unterschiedliche Anwendungssituationen unterschieden werden (Messung zur Feststellung einer Osteoporose oder Messung im Rahmen eines Therapiemonitorings [Teilziel 2]). Drittens sind neben der als Goldstandard angesehenen Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) (Messort Hüfte und / oder Lendenwirbelsäule) andere apparative Methoden oder einfache klinische Scores zur Bestimmung einer erniedrigten Knochendichte als mögliche Alternativen zu bewerten (Teilziel 3). Und viertens sollen neben der primären Osteoporose der Frau, für die der Erkenntnisstand vergleichsweise hoch ist, auch die primäre Osteoporose des Mannes und sekundäre Osteoporoseformen betrachtet werden (Teilziel 4).

Explizit von der Bewertung ausgenommen war die Nutzenbewertung der Knochendichtemessung beim Vorliegen bzw. bei einer Anamnese von osteoporosetypischen Frakturen. Eine Knochendichtemessung bei diesen Patienten ist bereits im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung enthalten.

Für alle zu untersuchenden Fragestellungen wurden Studien herangezogen, die kaukasische Populationen untersuchten bzw. deren Anteil an der Gesamtpopulation mindestens 80 % betrug.

Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen, die in den Studien nicht als klinisch manifest beschrieben wurden, wurden im vorliegenden Bericht deskriptiv ergänzend dargestellt und gingen nicht in die Bewertung ein.

Teilziel 1a: Knochendichtemessung als Intervention

Für den Nutzennachweis einer Knochendichtemessung bei erwachsenen Personen ohne vorangegangene Frakturen wurde zunächst systematisch nach direkt vergleichenden Studien recherchiert, in denen die Ergebnisse einer diagnostischen Strategie mit Knochendichtemessung mit denen einer diagnostischen Strategie ohne Knochendichtemessung verglichen wurden. Hierfür sollten randomisierte klinische Studien (RCTs) herangezogen werden. Sollten keine RCT auffindbar sein, sollten auch gegebenenfalls eindeutig prospektiv geplante nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien (CCTs) mit adäquater Berücksichtigung des Problems einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) betrachtet werden.

Es wurden 2 RCTs identifiziert, die eine Versorgungsstrategie mit einem Verfahren zur Diagnostik der Osteoporose bzw. zur Abschätzung des Frakturrisikos, einschließlich der sich daraus ergebenden Behandlungskonsequenzen, mit einer Strategie ohne diagnostische Intervention vergleichend untersuchten. Eine dieser Studien untersuchte die Anwendung der zentralen DXA mit nachfolgender Empfehlung zur Hormonersatztherapie bei positivem Befund - eine Therapie, die heute nicht mehr regelhaft für die Behandlung einer Osteoporose empfohlen wird [283]. Die andere Studie untersuchte eine Versorgungsstrategie, die sich aus dem Einsatz des quantitativen Ultraschallverfahrens und / oder einer Risikofaktoranalyse zusammensetzte und der bei positiven Befund eine Empfehlung zur Verschreibung eines Kalzium- und Vitamin-D-Supplements folgte. Die Kontrollgruppen erhielten jeweils keine Intervention und wurden ausschließlich zur Übermittlung von Fragebögen kontaktiert, mit denen die Baseline- und / oder Follow-up-Daten erhoben wurden. Insgesamt wurden 7315 Frauen randomisiert, die zwischen 45 und 54 Jahre (das mittlere Alter zur Baseline wurde nicht angegeben) bzw. durchschnittlich ca. 77 Jahre alt waren.

Auf Endpunktebene wiesen beide Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf, was hauptsächlich auf einer inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips beruhte.

Für beide Vergleiche wurden Ergebnisse zu klinisch manifesten Frakturen und spezifischen Frakturtypen berichtet. Zu spezifischen Frakturtypen waren die Angaben für eine Interpretation des Gruppenunterschieds zum Teil aber unzureichend. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtete nur eine Studie und diese lediglich für eine Teilmenge der Studienarme zu einem Zeitpunkt, zu dem keine Frakturen erhoben wurden. Daten zu frakturassoziierten Funktionseinschränkungen und Schmerzen bzw. frakturassoziierter Mortalität konnten den eingeschlossenen Studien nicht entnommen werden. Für keine Studie wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert – weder hinsichtlich der DXA oder des Ultraschalls noch hinsichtlich der Behandlungen.

Zusammenfassend liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen der Anwendung einer Versorgungsstrategie zur Diagnostik der Osteoporose bzw. Abschätzung des Frakturrisikos und anschließenden Konsequenz vor, die klinisch manifeste Frakturen verhindert oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Dies gilt für Personen ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen.

Hinsichtlich frakturassoziierter Funktionseinschränkungen und Schmerzen, frakturassoziierte Mortalität sowie unerwünschter Ereignisse wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten für die für den vorliegenden Bericht relevante Population (= Personen ohne Vorfrakturen) berichtet.

Es liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg dafür vor, dass Personen aufgrund einer Versorgungsstrategie zur Verhinderung des Frakturrisikos die spezifische Versorgung vorzeitig abbrechen .

Teilziel 1b: Therapie

Für Teilziel 1b wurden Studien mit derselben Population wie für Teilziel 1a eingeschlossen. Bei den Personen sollte die Indikationsstellung zur frakturprophylaktischen Behandlung im Wesentlichen auf dem Nachweis einer verminderten Knochendichte beruhen – die Population musste u. a. über einen erniedrigten Knochendichtemesswert definiert sein. Für den Nutzennachweis anhand der aus der Anwendung eines diagnostischen Messverfahrens resultierenden Konsequenz wurden Studien herangezogen, die einen Wirksamkeitsnachweis kausaler Therapieprinzipien (= auf die Beeinflussung der Knochendichte ausgerichteter Behandlungen) hinsichtlich der Inzidenz von klinisch manifesten Frakturen und ihrer krankheitswertigen Folgen erbringen. Hierfür wurden RCTs herangezogen, die als Vergleichsbehandlung Placebo bzw. eine Sham-Behandlung oder keine Behandlung einsetzten.

Ziel des vorliegenden Berichts war es nicht, die verschiedenen Therapiemöglichkeiten zu bewerten und dazu Empfehlungen abzuleiten. Es sollte ausschließlich untersucht werden, ob eine Knochendichtemessung dabei hilft, bestimmte Personen zu identifizieren, die von einer Therapie profitieren können. Daraus lassen sich unter Umständen indirekt Aussagen über einen Nutzen einer Knochendichtemessung ableiten.

Insgesamt wurden 15 Interventionsstudien identifiziert. Von den 14 identifizierten Studien zur Untersuchung der primären Osteoporose untersuchten 11 ein Arzneimittel vs. Placebo, 2 Studien ein Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo und eine Studie eine bewegungsbezogene Intervention vs. keine Behandlung. Eine weitere Studie untersuchte Mukoviszidosepatientinnen und -patienten mit sekundärer Osteoporose. In 13 der 15 Studien wurden zur Indikationsstellung zentrale DXA-Messungen durchgeführt. Grenzwert für den Studieneinschluss war zumeist ein T-Score von ≤ - 2,5 – was der WHO-Definition einer Osteoporose entspricht. Deutlich tiefere T-Scores (von ≤ -4 bzw. ≤ -3 bei zusätzlichen Risikofaktoren für Hüftfrakturen) wurden für die Risedronat-Studie McClung 2001 definiert, deutlich höhere (≤ -1,6 nach Anpassung an aktuelles Referenzkollektiv) in der FIT-Studie zu Alendronat. Nur in 2 Studien wurden die Personen über andere Verfahren als den Goldstandard identifiziert, dies waren die als veraltet geltenden Verfahren SPA und DPA.

Obwohl in den Literaturrecherchen keine Einschränkungen auf bestimmte an die Knochendichte geknüpfte Interventionen vorgenommen wurden, konnten in die Nutzenbewertung nur Wirksamkeitsdaten zu 8 in Deutschland zugelassenen pharmakologischen Interventionen in den zugelassenen Dosierungen (Bisphosphonate: Alendronat, Risedronat; Strontium Ranelat, Fluorid, Kalzitonin, Raloxifen, Bazedoxifen und Zolendronat) und 2 frei verkäuflichen Nahrungsergänzungsmitteln (Ipriflavon bzw. Vitamin K1) sowie eine Studie zu einer bewegungsbezogenen Intervention einbezogen werden. Abgesehen von der eingeschlossenen Studie zur bewegungsbezogenen Intervention erhielten alle Studienteilnehmer Kalzium und ggf. Vitamin-D-Supplementation.

Die Studienpopulation wurde zumeist über folgende Einschlusskriterien definiert: Geschlecht (nur 4 Studien [Risedronat, Fluorid und Zolendronat] schlossen männliche Probanden ein), Alter – und bei Frauen – Zeit nach Einsetzen der Menopause und Osteoporosestatus (ja / nein). Eine größere Rolle bei der Selektion der Studienpopulationen spielten jedoch die Ausschlusskriterien. So waren generell Probanden unter laufender knochenwirksamer Therapie und in 6 Studien Probanden mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose ausgeschlossen, wohingegen eine Studie eine Population mit sekundärer Osteoporose untersuchte. Weiterhin wurden medikamentenspezifische Ausschlussgründe angeführt (z. B. gastrointestinale Vorerkrankungen in Alendronat-Studien). Aus den 11 Studien zu den Arzneimitteln bei primärer Osteoporose wurden insgesamt 25 636 Frauen und Männer in die vorliegende Bewertung einbezogen. Die Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln untersuchten 914 Frauen, die Studie zur bewegungsbezogenen Intervention 160 Frauen und die eine Studie zu einem Arzneimittel bei sekundärer Osteoporose 22 Männer und Frauen mit Mukoviszidose.

Auf Studienebene wiesen 12 der eingeschlossenen Studien ein niedriges und 3 Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ führten unklare Angaben zur verdeckten Zuteilung sowie eine nicht auszuschließende ergebnisgesteuerte Berichterstattung (z. B. inkonsistente Definitionen von primären und sekundären Endpunkten). Hinsichtlich des Endpunkts „klinisch manifeste Frakturen“ kam in 3 Studien als potenziell verzerrender Faktor eine inkonsequent umgesetzte ITT-Analyse hinzu. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde das Verzerrungspotenzial für 10 Studien als hoch eingestuft, in einer weiteren Studie erfolgte dies nur für einen Teil der berichteten unerwünschten Ereignisse. In 5 Studien wurden die unerwünschten Ereignisse nicht separat für die Probanden ohne Vorfrakturen ausgewertet. Auch diese Daten wurden in die Schadensbewertung einbezogen, um eventuelle Risikosignale bzw. wesentliche Effekte nicht zu übersehen. Es ist unklar, ob der Vorfrakturstatus einen Einfluss auf die Art, Schwere und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen hat.

In den Studien wurden für den Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ unterschiedliche Begriffe und Definitionen verwendet. So wurden sie als „nicht vertebrale Frakturen“ (alle Frakturtypen außer Wirbelkörperfrakturen), als „periphere Frakturen“ (alle Frakturen außer Wirbelkörper- und Schädelfrakturen) als „klinisch manifeste Frakturen“ (alle Frakturen, inklusive klinisch manifester Wirbelkörperfrakturen), als studienspezifische Zusammenstellungen verschiedener Frakturtypen oder als Einzelfrakturtypen (z. B. Hüftfrakturen, Handgelenkfrakturen) berichtet.

Zusammenfassend liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung vor für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen, die eine mit einer zentralen DXA gemessene Knochendichte von $T < -2,5$ aufwiesen. Dies gilt hinsichtlich klinisch manifester Frakturen (ausgenommen Schädel-, Gesichts- und Wirbelkörperfrakturen), Hüftfrakturen und klinisch manifester Wirbelkörperfrakturen. Für die Endpunkte „klinisch manifeste Frakturen“ und

„Hüftfrakturen“ war eine Interaktion zwischen erniedrigter Knochendichte und Therapie nachweisbar. Für den Endpunkt „klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen“ war eine solche Interaktion nicht nachgewiesen.

Für Handgelenkfrakturen liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung für Frauen mit erniedrigter Knochendichte und ohne Vorfrakturen vor.

Zu frakturassoziierten Funktionseinschränkungen und Schmerzen kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung abgeleitet werden, da für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv keine aussagekräftigen Daten gefunden wurden.

Zur frakturassoziierten Mortalität wurden in den Studien keine Daten beschrieben.

Zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Nutzen einer Behandlung abgeleitet werden, da für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv keine aussagekräftigen Daten gefunden wurden.

Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum Nachteil von SERMs (Raloxifen und Bazedoxifen) ein Hinweis darauf, dass thromboembolische Ereignisse, Beinkrämpfe und Hitzewallungen häufiger auftreten.

Es liegt ein Hinweis darauf vor, dass die Einnahme von Strontium Ranelat häufiger zu Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzemen führt als Placebo. Es liegt auch ein Hinweis darauf vor, dass aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie häufiger abgebrochen wird.

Teilziel 2: Therapiemonitoring

Um den Nutzen eines Therapiemonitorings (einer auf die Knochendichte ausgerichteten Behandlung) durch wiederholte Knochendichtemessungen zu untersuchen, sollten Studien herangezogen werden, in denen eine Strategie mit Therapiemonitoring mit einer Strategie ohne Therapiemonitoring hinsichtlich patientenrelevanter Zielgrößen verglichen wurde. Auch hier sollte die gleiche Population wie für Teilziel 1a und 1b betrachtet werden. Die Bewertung sollte auf Basis von RCTs und CCTs (Voraussetzung vgl. Teilziel 1a) erfolgen. Studien dieser Art wurden in den systematischen Literaturrecherchen nicht aufgefunden. Der Nutzen sowie der Schaden eines Therapiemonitorings bleiben somit unklar.

Teilziel 3: Diagnostische Güte

In Teilziel 3 sollte festgestellt werden, ob alternative Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte dafür geeignet sind, die gleiche Patientenpopulation zu identifizieren wie der Goldstandard. Falls entsprechende Verfahren identifiziert worden wären, hätten über ein

„Verlinken“ der Evidenz von Teilziel 1b und Teilziel 3 Aussagen hinsichtlich ihres Nutzens abgeleitet werden sollen (= Linked Evidence).

Wären für Teilziel 1b Studien identifiziert worden, aus denen für Personen, die über ein anderes Verfahren als die zentrale DXA identifiziert wurden, ein Nutzen aus einer Behandlung abgeleitet werden konnte, dann wäre auch dieses Verfahren als Referenz für die vorliegende Bewertung betrachtet worden. Da dies nicht der Fall war, wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, die die zentrale DXA als Referenz einsetzten.

Die Frage nach der diagnostischen Güte von alternativen apparativen Knochendichtemessverfahren und klinischen Scores im Vergleich zur DXA war anhand von diagnostischen Querschnittsstudien zu beantworten, in denen alle Probanden sowohl mit der zu bewertenden Methode (Indextest) als auch mit der Referenzmethode untersucht wurden. Hierfür wurden Studien an erwachsenen Personen mit klinischem Verdacht auf Osteoporose eingeschlossen.

Da das alternative Verfahren als Ersatz (nicht als Ergänzung) für die DXA diskutiert werden soll, ist gleicher Wert auf richtig positive wie auch auf richtig negative Testergebnisse zu legen, d. h. der Sensitivität und der Spezifität wurde in diesem Zusammenhang der gleiche Stellenwert beigemessen. Für den vorliegenden Bericht wurde für die diagnostische Güte eines untersuchten Testverfahrens eine „Mindestanforderung“ definiert: Die untere Grenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls um den Schätzwert von Sensitivität und Spezifität musste 85 % oder größer sein. Dieses Ergebnis musste auf einer gepoolten Analyse mit mindestens 2 ergebnissicheren Studien oder zumindest konsistent auf mindestens 2 Einzelstudien mit jeweils niedrigem Verzerrungspotenzial ohne widersprüchliche Ergebnisse aus anderen ergebnissicheren Studien basieren. Erfüllte ein Indextest diese Mindestanforderung nicht, bedeutete dies, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass ein Indextest ausreichend gut in der Lage ist, dieselben Personen wie der Goldstandard zu identifizieren.

Die Literaturrecherche für den vorliegenden Bericht erfolgte ohne eine Beschränkung auf bestimmte Verfahren. Für die Untersuchung der Testgüte wurden insgesamt 85 Studien identifiziert. Diese Studien untersuchten im Vergleich zum Goldstandard quantitative Ultraschallverfahren, Risikoscores und vereinzelte Verfahren, die im Folgenden unter „sonstige Verfahren“ gefasst wurden (siehe unten). Einige der Studien untersuchten mehr als einen Indextest, sodass im Folgenden in der Beschreibung der Studien zu den Indextests Mehrfachnennungen von Studien vorkommen.

Für alle Vergleiche wurden Studien zu Frauen und Männern mit Verdacht auf primäre und sekundäre Osteoporose identifiziert.

Ultraschall vs. zentrale DXA

Durch die systematische Literaturrecherche wurden 39 Studien identifiziert, die Auswertungen der diagnostischen Testcharakteristika von quantitativen Ultraschallverfahren

im Vergleich zur zentralen DXA präsentierten. Nur eine bevölkerungsbezogene Studie wurde an einer unselektierten Population von Männern durchgeführt, 26 Studien schlossen postmenopausale Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose ein, die entweder bevölkerungsbezogen aus dem Bereich der primärärztlichen Versorgung oder beim Übergang von Primär- zur Sekundärversorgung rekrutiert wurden. Entsprechend variierte die Prävalenz der Osteoporose in den Studienpopulationen zwischen ca. 7 % und 65 % und die der Osteopenie – sofern berichtet – zwischen 44 % und über 80 %. Auch die mittels DXA erhobenen mittleren relativen Knochendichtewerte variierten zwischen den Studien – sie waren allerdings nur in 8 von 26 Studien für die gesamte Studienpopulation explizit berichtet. Zwölf Studien untersuchten Populationen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose. Die Transplantationspatienten, Hämodialysepatienten, Morbus-Crohn-, Mukoviszidose- und Rheumapatienten wurden alle in speziellen Versorgungszentren für das jeweilige Krankheitsbild rekrutiert. Auch hier zeigte sich die gleiche Variabilität von Prävalenzen und (nur vereinzelt angegebenen) mittleren Knochendichtewerten.

Nur für 8 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. In der Hauptsache lag die Ableitung eines hohen Verzerrungspotenzials daran, dass es sich bei den berichteten Trennwerten zum Großteil um ausgewählte Ergebnisse aus ROC-Analysen handelte und / oder die analysierten Trennwerte nicht vorab festgelegt waren. Somit konnte eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. In einigen Fällen fehlten Angaben zur Anzahl eingeschlossener oder ausgewerteter Personen, sodass der Einfluss fehlender Werte auf das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt werden konnte.

Zur Vorbereitung von Ergebniszusammenfassungen im vorliegenden Bericht wurde innerhalb des Goldstandards differenziert nach dem verwendeten Referenzkollektiv (zur Generierung der relativen Messwerte [T-Scores]) und nach Messorten (Schenkelhals, LWS, Gesamthüfte, Kombinationen von Messorten). Gerätetyp und Hersteller wurden nicht als Differenzierungskriterium herangezogen, da die Ergebnisse nach Beachtung der genannten Parameter als vergleichbar zu betrachten sind.

Bereits auf Einzelstudienebene wurde die Schwelle von 85 % für die untere Grenze des eineitigen 95 %-Konfidenzintervalls für Sensitivität und Spezifität nicht erreicht.

Vereinzelt wurden Studienergebnisse gesehen (z. B. Sim 2000, Sim 2005), deren Punktschätzer den Mindestanforderungen sehr nahekamen bzw. entsprachen, deren Konfidenzintervallgrenzen den kritischen Wert jedoch unterschritten. Trotz der großen Zahl der verfügbaren Studien war eine metaanalytische Ergebniszusammenfassung, die zu präziseren Schätzungen führt, schon aufgrund der inhaltlichen Heterogenität der Studien nicht möglich. Allerdings hätten Meta-Analysen auch nicht zu anderen Ergebnissen führen können, da – wie oben beschrieben – bereits auf Einzelstudienebene die Schwelle von 85 % für die untere Grenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls für die Sensitivität und für die Spezifität nicht erreicht wurde.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der Studien, dass für keine der untersuchten Populationen der quantitative Ultraschall die Mindestanforderung an einen Indextest im Vergleich zum Goldstandard, der zentralen DXA, erfüllte. Das heißt, es kann nicht davon ausgegangen werden, dass quantitative Ultraschallmethoden ausreichend gut in der Lage sind, dieselben Personen wie der Goldstandard DXA zu identifizieren.

Risikoscores vs. zentrale DXA

In den Literaturrecherchen wurden 36 Studien identifiziert, die diagnostische Testgütekriterien von insgesamt 23 verschiedenen klinischen Risikoscores und Kriterienkatalogen im Vergleich zur zentralen DXA berichteten. Vier Studien untersuchten Männer, 31 Studien schlossen postmenopausale Frauen ein und 2 Studien untersuchten Personen mit rheumatoider Arthritis und damit mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose. Eine Studie schloss sowohl Männer als auch Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose ein und ist aus diesem Grund in der vorangegangenen Aufzählung doppelt genannt.

Für 20 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt, für die verbleibenden 16 Studien als hoch. Für den Großteil der Studien lag dies daran, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht sicher auszuschließen war. Hier wurden entweder zu nicht vorab festgelegten Trennwerten Ergebnisse berichtet oder aus ROC-Kurven ausgewählte Ergebnisse präsentiert.

Zur Vorbereitung von Ergebniszusammenfassungen im vorliegenden Bericht wurde innerhalb des Goldstandards differenziert nach dem verwendeten Referenzkollektiv (zur Generierung der relativen Messwerte [T-Scores]) und nach Messorten (Schenkelhals, LWS, Gesamthüfte, Kombinationen von Messorten) sowie nach Risikoscore und dessen Trennwert.

Auch für diesen Vergleich waren die eingeschlossenen Studien klinisch und hinsichtlich des Einsatzes der Risikoscores sehr heterogen, sodass nur selten Studien zusammengefasst und dann die statistische Homogenität überprüft werden konnte. In diesen Fällen ergab sich dann, mit einer Ausnahme statistische Heterogenität. Nur in einer Situation – für den Vergleich DXA-Trennwert $T < -2,0$ vs. SCORE > 6 – war es möglich, die Ergebnisse zweier Studien zu poolen. Es zeigte sich allerdings, dass die unteren Grenzen des gepoolten einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls jeweils für die Sensitivität und für die Spezifität nicht die Mindestanforderung an einen Indextest erfüllten.

Für keine der untersuchten Populationen erfüllte einer der Risikoscores bzw. Kriterienkataloge die Mindestanforderung. Das heißt, es kann nicht davon ausgegangen werden, dass Risikoscores bzw. Kriterienkataloge ausreichend gut in der Lage sind, dieselben Personen wie der Goldstandard DXA zu identifizieren.

„Sonstige Verfahren“ vs. zentrale DXA

Hierfür wurden 21 Studien eingeschlossen. Unter „sonstige Verfahren“ wurden solche Verfahren subsumiert, für die maximal 5 Studien pro Indexverfahren identifiziert wurden. Hierzu gehörten periphere DXA-Verfahren, die radiografische Absorptiometrie, die Single-Energy X-Ray Absorptiometry (SXA), die Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL), die Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR) sowie Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score (Ultraschall + Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation [SCORE], Ultraschall + BMI, radiografische Absorptiometrie (RA) des Kiefers + Osteoporosis Index of Risk [OSIRIS], RA + Alter).

Für die peripheren DXA-Verfahren, die RA und die DXL wurden außer Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose auch entweder Männer mit Verdacht auf primäre Osteporose und / oder Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose untersucht. Für alle anderen Verfahren lagen ausschließlich Studien an Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose vor. Auch diese Studien waren klinisch sehr heterogen.

Bis auf eine Studie wurde für alle Studien ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse abgeleitet (= 20 Studien). Die Gründe waren meist Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. So waren Trennwerte für den Indextest meist Gegenstand der Untersuchung – sie wurden überwiegend nicht vorab definiert oder aus ROC-Analysen geschätzt. In der Hälfte der Studien konnte der Einfluss fehlender Werte auf das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt werden, da die Anzahl ausgewerteter Personen nicht beschrieben war oder Raten fehlender Werte von über 10 % bzw. 20 % berichtet wurden.

Bis auf wenige Ausnahmen war bereits den Punktschätzern für Sensitivität und Spezifität zu entnehmen, dass die Schwelle von 85 % für die untere Grenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls nicht erreicht wird. Nur in 2 Studien wurden eigens einseitige 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Auch dort war die Mindestanforderung an einen Indextest nicht erfüllt.

Insgesamt gab es Ergebnisse aus 6 Studien, die wegen gleicher Test- und Messmethode hätten gepoolt werden können (allerdings nur jeweils maximal 2 Studien). Da hier in der Regel allerdings statistische Heterogenität nachweisbar war, wurden dafür keine Gesamtschätzer angegeben. Die einzige Situation, in der Daten gepoolt werden konnten, fand sich für den Vergleich DXL vs. zentrale DXA am Schenkelhals (T-Score < -2,5). Das gepoolte Ergebnis zeigte auch hier, dass die Mindestanforderung nicht erfüllt war.

Keines der untersuchten „sonstigen“ Indextestverfahren erfüllte im Vergleich zur zentralen DXA für die jeweils untersuchte Population die Mindestanforderung. Das heißt, es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die untersuchten „sonstigen Verfahren“ ausreichend gut in der Lage sind, dieselben Personen wie der Goldstandard DXA zu identifizieren.

Teilziel 4: Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen und ihren krankheitswertigen Folgen

In Teilziel 4 wurde die Fragestellung bearbeitet, ob bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose bzw. bei Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose ein Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko bzw. krankheitswertigen Konsequenzen nachweisbar ist. Dies sollte anhand von Ergebnissen aus prospektiven Kohortenstudien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien (= nested case control studies) mit mindestens 1-jähriger Beobachtungsdauer untersucht werden. Wären solche Studien nicht auffindbar gewesen, sollten auch retrospektive Kohortenstudien herangezogen werden. Letztendlich erfolgte die Bewertung für Teilziel 4 auf Basis von prospektiven Kohortenstudien sowie einer Case-Cohort-Studie. Auch hier wurden ausschließlich Studien herangezogen, die zur Knochendichtemessung die zentrale DXA einsetzten (vgl. hierzu Teilziel 1b und 3).

Über die systematischen Literaturrecherchen konnten insgesamt 8 Studien zu patientenrelevanten Zielgrößen identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Darunter befanden sich 4 Studien mit 20 Publikationen zu Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose und 4 Studien zu Frauen und Männern mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose. Unter den Studien hinsichtlich der sekundären Osteoporose befanden sich wiederum 3 Studien zu Transplantationspatientinnen und -patienten und eine Studie zu Patienten unter Hämodialyse. Zwei bzw. 4 weitere Studien berichteten ausschließlich Daten zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen (siehe Anhang E). Die 4 Studien zur sekundären Osteoporose untersuchten Personen nach Transplantation (2 Studien), unter Glukokortikoidtherapie (eine Studie) und mit Sarkoidose (eine Studie).

Eine Beschreibung einer Verblindung der Patientinnen und Patienten gegenüber dem Ergebnis der Knochendichtemessung fehlte gänzlich. Hinzu kamen für die Arbeiten zu den sekundären Osteoporoseformen extrem kleine Fallzahlen. Die Transplantationsstudien umfassten maximal nur etwa 50 Personen, die kleinste Studie sogar nur 21. Fallzahlkalkulationen wurden in keiner der Kohortenstudien vorgenommen.

Zusammenfassend können für ältere Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose folgende Aussagen abgeleitet werden:

- Es liegt ein Beleg für einen statistischen Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und einem erhöhten Hüftfrakturrisiko vor, wenn die Knochendichte per Goldstandard DXA am Schenkelhals erhoben wird. Ein Hinweis auf einen solchen Zusammenhang liegt vor, wenn die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule oder Gesamthüfte erhoben wird.

- Es liegt ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und einem erhöhten Risiko für klinisch manifeste Frakturen vor, wenn die Knochendichte per DXA an einem der zentralen Messorte gemessen wird.

Für Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose liegt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und patientenrelevanten Endpunkten vor.

Zu den Endpunkten „frakturassoziierte Funktionseinschränkungen“, „frakturassoziierte Schmerzen“, „frakturassoziierte Mortalität“ sowie „Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ bei und nach Frakturen lagen für beide Populationen keine Daten vor.

Linked Evidence

Die Planung des vorliegenden Berichts beinhaltete die Option, auch für andere (Nicht-DXA)Verfahren zur Knochendichtemessung eine Aussage zu einem Nutzen abzuleiten. Dazu sollte versucht werden, die Ergebnisse aus Therapiestudien und Diagnosestudien zu verknüpfen (= „Linked Evidence“). Voraussetzung dafür war erstens, dass ergebnissichere Therapiestudien (Teilziel 1b) für per Referenzmethode identifizierte Personen einen Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Zielgrößen zeigten, und zweitens, dass diagnostische Querschnittsstudien zeigten, dass ein anderes Verfahren zur Knochendichtemessung (Indextest) weitgehend dieselben Personen wie der Referenztest identifizierte (Teilziel 3). Wären in diesem Fall die in den Diagnosestudien als testpositiv identifizierten Personen mit der Population der Therapiestudien vergleichbar, hätte davon ausgegangen werden können, dass auch die über den Indextest identifizierten Personen höchstwahrscheinlich von einer Behandlung profitieren könnten. Zum Schaden der Knochendichtemessung wären über diesen Weg allerdings keine Aussagen möglich.

Aus den Therapiestudien konnte für Personen ohne Vorfrakturen zwar ein Hinweis auf einen Nutzen durch eine auf die Knochendichte ausgerichtete medikamentöse Behandlung abgeleitet werden, allerdings zeigte sich für keinen Indextest, dass er ausreichend gut ist, um dieselben Patienten wie der Goldstandard DXA zu identifizieren. Eine Verknüpfung der Ergebnisse aus Therapie- und diagnostischen Querschnittsstudien und damit Ableitung einer Aussage für eines der zu untersuchenden (Index-)Verfahren war daher nicht möglich.

6 Diskussion

In Deutschland werden, zurückgehend auf einen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses aus dem Jahr 2000 (BAnz. Nr. 56 [S. 4602] vom 21.03.2000, Anlage 1), die Kosten für eine Knochendichtemessung nur bei Personen mit hohem Frakturrisiko übernommen, spezifiziert als Personen, „die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund weiterer anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf Osteoporose besteht“. Der Ausschluss der Knochendichtemessung für Personen ohne vorbestehende Frakturen aus den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen wurde damit begründet, dass der Nutzen der Knochendichtemessung für diese Population durch den damaligen Stand der „wissenschaftlichen Erkenntnisse“ nicht zuverlässig belegt sei [284].

Nach Ablauf von ca. 10 Jahren sollte die Literaturlage nun erneut geprüft werden.

Im vorliegenden Bericht wurde der zentralen Fragestellung, dem Nutzennachweis für eine Knochendichtemessung bei Personen ohne vorbestehende Frakturen, im Teilziel 1 nachgegangen. Außerdem wurde die Frage nach dem Nutzen von wiederholten Messungen gestellt, um die Entscheidung einer Fortführung, Anpassung oder des Absetzens einer knochenwirksamen Therapie befundabhängig zu treffen. Es wurde untersucht, inwieweit zur zentralen DXA alternative Messverfahren geeignet sind, dieselbe Patientenpopulation als osteoporotisch bzw. osteoporosegefährdet zu erkennen wie das Goldstandardverfahren, die zentrale DXA-Messung. Außerdem war es ein Ziel herauszuarbeiten, ob es bei Männern mit primärer Osteoporose sowie Frauen und Männern mit sekundären Osteoporoseformen einen Zusammenhang zwischen Knochendichtemesswerten und Frakturrisiko gibt, wie es ihn bei Frauen mit primärer Osteoporose gibt.

Die Ergebnisse sind in Abschnitt 5.7 zusammengefasst, hier werden zunächst spezifische Aspekte der Teilziele diskutiert, anschließend allgemeine Aspekte.

Teilziel 1a: Knochendichtemessung als Intervention

Für Teilziel 1a wurden 2 Studien einer schottischen Arbeitsgruppe über die systematische Literaturrecherche identifiziert, die die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllten. Beide Studien untersuchten jeweils eine Versorgungsstrategie mit einer Messung der Knochendichte gegenüber einer Strategie ohne eine solche Messung. In den Interventionsgruppen wurden die Teilnehmerinnen zum Knochendichtescreening eingeladen, die Empfehlung für eine Behandlung erfolgte in Abhängigkeit vom Befund. In den Kontrollgruppen wurde vor der Erhebung der Studienergebnisse kein Kontakt zwischen Studienteilnehmern und Versorgungssystem hergestellt. Somit handelt es sich um eine Nutzenbewertung einer Screeningstrategie mit Einladung zur Knochendichtemessung im Vergleich zu keiner Strategie mit allenfalls opportunistischem Screening in der

Kontrollgruppe. Insgesamt ist positiv hervorzuheben, dass solche Studien, wie sie für Teilziel 1a eingeschlossen wurden, durchgeführt werden.

Aus den Ergebnissen dieser Studien konnten aus mehreren Gründen keine Hinweise auf oder Belege für einen Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden. Beide Studien untersuchten unterschiedliche Versorgungsstrategien – eine Studie identifizierte zu behandelnde Personen über die zentrale DXA mit einer sich gegebenenfalls anschließenden Hormonersatztherapie und die andere Studie setzte eine Ultraschallmessung und / oder Analyse von Risikofaktoren für Hüftfrakturen mit einer sich gegebenenfalls anschließenden Kalzium- oder Vitamin D-Supplementation ein.

Beide für Teilziel 1a eingeschlossenen Studien setzten die Knochendichtemessung für ein bevölkerungsbezogenes Screening ein, verwendeten aber unterschiedliche Rekrutierungsstrategien. In APOSS wurde eine Zufallsstichprobe von Frauen aus einem Patientenregister der Primärversorgung gezogen und randomisiert, wohingegen in Barr 2005 nur solche Frauen eingeschlossen wurden, die auf ein Einladungsschreiben positiv antworteten und einen Fragebogen zu Risikofaktoren ausgefüllt zurückschickten. Da in der Studie Barr 2005 lediglich knapp die Hälfte der angeschriebenen Frauen diese Kriterien erfüllte, muss die externe Validität der Studie kritisch hinterfragt werden. Nach Studieneinschluss und Randomisation waren die QUS-/DXA-Teilnahmeraten der Frauen im Interventionsarm mit 77,5 % (690 von 890) bei Barr 2005 und 73,5 % (1764 von 2400) in der APOSS-Studie dann jedoch vergleichbar.

Auch wenn beide Studien angeben, die statistische Analyse gemäß ITT durchzuführen, so ergeben sich in der Auswertung dennoch erhebliche Probleme, weil für zahlreiche Studienteilnehmerinnen (> 30 %) kein Selbstbericht zu Frakturen vorlag, und weil sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe teilweise Unterschiede in der Vollständigkeit der Selbstberichte und der Beobachtungsdauer zwischen Randomisation und Selbstbericht finden ließen. Das ITT-Prinzip musste daher in beiden Studien als nicht erfüllt gewertet werden. Da die primäre Datenerhebung in beiden Studien auf postalischen Fragebögen beruhte, kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine gewisse Zahl von Frakturen nicht erfasst wurde, z. B. weil eine Frau aufgrund einer neu aufgetretenen Fraktur kein weiteres Interesse an der Studie mehr hatte oder aufgrund der Fraktur selbst nicht mehr teilnehmen konnte.

Auch bei den Studienteilnehmerinnen, die einen Fragebogen zurückschickten (< 70 %), ist es möglich, dass Frakturen nicht angegeben wurden und damit im Rahmen der Studie unberücksichtigt blieben (Recall Bias), z. B. weil eine Frau eine neu erlittene Fraktur als nicht osteoporosetypisch und damit fälschlicherweise als nicht studienrelevant eingeordnet hatte. Lediglich in den Fällen, in denen eine Fraktur von einer Studienteilnehmerin angegeben worden war, wurde die Frakturdiagnose anhand von Röntgenbildern oder anderen klinischen Befunden verifiziert. Bei den Frauen aber, die keine Fraktur angaben (oder keinen Fragebogen zurückschickten), wurde nicht überprüft, ob tatsächlich keine Frakturen

eingetreten waren. Daher ist die Datenerhebung zur Frakturinzidenz in beiden Studien mit großen Unsicherheiten behaftet.

Die Datenerhebung zu den weiteren Endpunkten ist in beiden Studien ebenfalls unzureichend. Die Erfassung von Lebensqualitätsdaten wurde in der APOSS-Studie auf eine Subgruppe beschränkt. Darüberhinaus wurden in den Studien die möglichen unerwünschten Ereignisse sowohl der Knochendichtemessung selbst als auch der hieraus resultierenden therapeutischen Konsequenz nicht erhoben. Hinsichtlich der gesamten Versorgungstrategie werden ebenfalls keinerlei unerwünschte Ereignisse berichtet. Weil die unerwünschten Ereignisse somit in keiner der beiden Studien betrachtet wurden, kann das mögliche Schadenspotenzial im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht bewertet werden. Dies ist umso problematischer, da auch über den Ansatz der Linked Evidence hierzu keine Informationen generiert werden können (siehe unten für Details zum Ansatz der Linked Evidence).

Aus den Ergebnissen dieser Studien konnten somit keine Hinweise auf oder Belege für einen Nutzen bzw. Schaden einer Versorgungsstrategie abgeleitet werden.

Weiterhin wurden in den systematischen Literaturrecherchen 2 Auswertungen einer Studie (Osteoporosis Population-based Risk Assessment [OPRA]) gefunden, die jedoch nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung entsprach. In der Studie wurde keine Strategie ohne Knochendichtemessung untersucht, außerdem wurden Frauen mit und ohne Vorfrakturen eingeschlossen. Aufgrund der anderweitig unzureichenden Evidenzbasis sollen sie nachfolgend jedoch näher beleuchtet werden.

Ziel der Untersuchung von LaCroix et al. 2005 [285] war die Evaluation verschiedener Frakturpräventionsstrategien einer US-amerikanischen Health Maintenance Organisation, in die Knochendichtemessungen auf unterschiedliche Art und Weise eingebunden waren. In die Studie wurden Frauen zwischen 60 und 80 Jahren eingeschlossen, die in den letzten 12 Monaten keine Osteoporosetherapie (inkl. Hormonersatztherapie) erhalten hatten. Hauptbestandteil der Strategien waren die Bestimmung von Risikofaktoren für Frakturen, die persönliche Kommunikation des individuellen Frakturrisikos sowie Informationsangebote zu Osteoporose und Frakturprävention. Definierte Zielgrößen waren der Beginn einer Osteoporosetherapie während des Behandlungszeitraums, inzidente Frakturen (ermittelt aus der Versichertendatenbank) sowie Lebensstiländerungen, Einschätzung des eigenen Osteoporoserisikos und das Wissen um Risikofaktoren (direkte Befragung der Studienteilnehmerinnen). Die Frauen wurden zu 3 Interventionsgruppen randomisiert: In der ersten Gruppe erhielten alle Studienteilnehmerinnen eine Einladung zur Knochendichtemessung. In der zweiten Gruppe wurde zunächst der Osteoporoserisikostatus mit dem SCORE (vgl. Anhang J) bestimmt, Frauen mit einem positiven Befund wurden dann zur Knochendichtemessung eingeladen. In der dritten Gruppe wurde zunächst ein anhand der Daten der Study of Osteoporotic Fractures (SOF) selbst entwickelter, 17 Items umfassender Risikofaktorfragebogen eingesetzt, und Frauen mit mehr als 5 Risikofaktoren wurden zur Knochen-

dichtemessung eingeladen. Im Endeffekt wurden in der ersten Gruppe bei 21,5 %, in der zweiten Gruppe bei 22 % und in der dritten Gruppe bei 3 % der ursprünglich angeschriebenen potenziellen Teilnehmerinnen Knochendichtemessungen durchgeführt. In Gruppe 3 wurden 5,7 % Frauen mit Vorfrakturen, die die Risikokriterien nicht erfüllten, ohne Knochendichtemessung zur Behandlung überwiesen. Frauen mit mindestens 5 Risikofaktoren und einer Knochendichte von $T \leq -2,5$ wurden zur Weiterbehandlung durch den Hausarzt überwiesen, ebenso Frauen mit vorbestehenden Frakturen nach dem 50. Lebensjahr. Dies waren ca. 5,9 % in der ersten Gruppe, 7 % in der zweiten Gruppe und 1,7 % (zzgl. 5,7 % mit vorbestehenden Frakturen) in der dritten Gruppe. Bezogen auf die ursprünglich angeschriebene Gruppe wurde der Beginn einer Osteoporosetherapie in allen 3 Gruppen in ähnlichen Größenordnungen berichtet: in Gruppe 1 mit 12,6 %, in Gruppe 2 mit 13,8 % und in Gruppe 3 mit 13,3 % der Frauen. Die Ergebnisanalysen hinsichtlich der Zielgröße „Fraktur“ wurden von den Autoren als explorativ bezeichnet, da weder Nachbeobachtungszeitraum (2 Jahre) noch Probandenzahl als ausreichend für aussagekräftige Ergebnisse angesehen wurden Es wurden, bezogen auf die ursprünglich angeschriebene Gruppe, jedoch statistisch signifikant niedrigere Frakturraten ($p \leq 0,05$; alle osteoporosetypischen Frakturen) in Gruppe 1 (7,4 %) im Vergleich zu Gruppe 2 (9,9 %) und Gruppe 3 (9,1 %) beobachtet.

Die explorativen Ergebnisse sind schwer zu interpretieren. Auch im Kontext der Studie betrachtet lassen sich keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Nutzens der Knochendichtemessung aus den präsentierten Daten ableiten. Auffällig ist, dass sich zwischen den Gruppen 1 und 2 die Anteile der Personen, die eine Knochendichtemessung erhalten haben und die eine Therapie neu begonnen haben, und die Anteile derer, die aufgrund von Knochendichtebefunden zur Behandlung überwiesen wurden, nur unwesentlich unterschieden. Trotzdem unterschieden sich die Frakturraten zwischen den Gruppen statistisch signifikant. Die Publikation enthält keinen Vergleich der Baselinecharakteristika dieser Populationen, sodass Rückschlüsse auf potenzielle Confounder unmöglich sind.

In einer zweiten Auswertung der OPRA-Studie (Buist et al. 2004 [286]) ging es um die Rate der Frauen die eine antiresorptive Behandlung begonnen hatten, und um Frakturraten. Dabei wurden Daten von Frauen, die an dem Screeningprogramm (OPRA) teilgenommen hatten, den Daten von Frauen, die nicht teilgenommen hatten, gegenübergestellt. Es wurde vermutet, dass OPRA-Teilnehmerinnen ein geringeres Osteoporoserisiko aufweisen würden. 35 % der ursprünglich angeschriebenen OPRA-Teilnehmerinnen erfüllten die Einschlusskriterien und stimmten einer Studienteilnahme zu (im Folgenden „Teilnehmerinnen“), 65 % erfüllten die Einschlusskriterien nicht, antworteten nicht oder stimmten der Studienteilnahme nicht zu (im Folgenden „Nichtteilnehmerinnen“). Daten zu Osteoporoserisikofaktoren wurden in der Gruppe der Teilnehmerinnen in der Baselineuntersuchung und von Frauen mit niedrigem Risiko der Gruppen 2 und 3 (siehe oben) in einer schriftlichen Nachbefragung nach 28 bis 29 Monaten erfasst (Responserate 69 %). In der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen wurden Osteoporoserisikofaktoren in einer zufällig ausgewählten Stichprobe von 600 Frauen per postalischem Fragebogen ebenfalls 28 bis 29 Monate nach der ersten Einladung, erfragt. Die

Responserate in dieser Gruppe betrug 34 %. Demographische Daten, Hüftfrakturraten, kombinierte Raten von Hüft-, Handgelenk-, Wirbelkörper- und Rippenfrakturen, der Beginn einer antiresorptiven Behandlung und der Komorbiditätsscore wurden der Datenbank der Health Maintenance Organisation entnommen. Zum Zeitpunkt der Einladung war das mittlere Alter der Nichtteilnehmerinnen geringfügig höher und ihr Komorbiditätsscore geringfügig niedriger im Vergleich zu den Teilnehmerinnen. In der Nachbefragung, 28 Monate später, war der Anteil von Frauen mit weniger als 2 (von 8) Osteoporoserisikofaktoren in der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen deutlich höher als in der Gruppe der Teilnehmerinnen (22,6 % vs. 6,4 %). In der Gruppe der Teilnehmerinnen wurden statistisch signifikant weniger Hüftfrakturen registriert als in der der Nichtteilnehmerinnen (8,3 vs. 14,1 Frakturen / 1000 Probandinnen, $p < 0,02$). Die kombinierten Frakturraten unterschieden sich nicht statistisch signifikant (43,1 vs. 44,1 Frakturen / 1000 Probandinnen, $p = 0,75$). Die Rate derjenigen Frauen, die im Studienzeitraum eine antiresorptive Therapie begonnen hatten, war ebenfalls signifikant höher in der Gruppe der Teilnehmerinnen gegenüber den Nichtteilnehmerinnen (17,9 % vs. 10,3 %, $p < 0,001$). Multivariate Analysen unter Berücksichtigung von Frakturrisikofaktoren wiesen ebenfalls auf ein niedrigeres Hüftfrakturrisiko bei den Teilnehmerinnen hin (OR [95 %-KI]: 0,6 [0,4; 0,9], adjustiert für Alter, osteoporosetypische Fraktur im Jahr vor Studienbeginn und Beginn einer antiresorptiven Behandlung im Studienzeitraum). Wird auf die Adjustierung für den Beginn der antiresorptiven Behandlung verzichtet, so ergibt sich ein OR [95 %-KI] von 0,6 [0,4; 1,0]. Das Risiko für den kombinierten Frakturendpunkt war auch in den adjustierten Analysen nicht statistsich signifikant erhöht. Wesentlich deutlichere Effekte als für das Merkmal Teilnehmerin / Nichtteilnehmerin wurden für die Einflussfaktoren Alter, Frakturanamnese und antiresorptive Behandlung gefunden, die jeweils für die Screeningteilnahme und die jeweils anderen Einflussfaktoren adjustiert wurden (folgende Angaben als OR [95 %-KI]): Für das Alter zeigte sich für Hüftfrakturen der Effekt 2,2 [1,7; 2,9] und für den kombinierten Frakturendpunkt der Effekt 1,6 [1,4; 1,8]. Für den Faktor „Fraktur im Jahr vor Einladung“ lag der Effekt für Hüftfrakturen bei 8,6 [4,8; 15,5], für den kombinierten Frakturendpunkt bei 6,8 [4,6; 10,2]), für den Faktor „Beginn einer antiresorptiven Behandlung“ hinsichtlich Hüftfrakturen bei 2,5 [1,6; 4,0] und für den kombinierten Frakturendpunkt bei 3,0 [2,4; 3,9].

Auch diese Auswertung lieferte nur schwer interpretierbare Daten. Aufgrund der nicht randomisierten Zuordnung der Probandinnen zu den Vergleichsgruppen sind Selektionseffekte sehr wahrscheinlich – in welche Richtung eine hierdurch entstehende Verzerrung wirksam wird, ist allerdings nicht vorhersagbar. Die Diskrepanz der Ergebnisse des rohen Ratenvergleichs und der multivariat adjustierten Analysen weist darauf hin, dass weitere Risikofaktoren, insbesondere das Frakturgeschehen in der Anamnese, wichtige Determinanten des Frakturrisikos sind. Diese Angaben lagen aber nur für etwa 10 % der Nichtteilnehmerinnen vor. Weitere Limitationen der Untersuchung, die auch von den Autoren angeführt wurden, sind die Validität der administrativen Daten und der kurze Beobachtungszeitraum (insbesondere bei der Interpretation des Einflussfaktors „Beginn einer antiresorptiven Therapie“).

Die Ergebnisse dieser beiden Auswertungen eignen sich aufgrund der beschriebenen Probleme nicht dafür, die Ergebnisse aus Teilziel 1a des vorliegenden Berichts zu schwächen oder zu stärken.

Teilziel 1b: Therapie

Aussagen zum Nutzen eines diagnostischen Testverfahrens können auch abgeleitet werden, wenn randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) belegen, dass in einer mithilfe eines diagnostischen Testverfahrens als testpositiv identifizierten Studienpopulation durch therapeutische Interventionen der intendierte patientenrelevante Nutzen zu erzielen ist [114,287,288]. Dies gilt allerdings unter der Annahme, dass testnegative Personen keinen Nutzen von einer Behandlung haben und der Schaden einer Nichtbehandlung den potenziellen Nutzen für testpositive Personen nicht überwiegt.

Dabei werden keine vollständigen Diagnose-Therapie-Strategien miteinander verglichen. Bei einem solchen Vorgehen können allerdings keine Aussagen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse eines diagnostischen Verfahrens (z. B. falsch negative Befunde mit fehlenden therapeutischen Konsequenzen, Konsequenzen eines „Labelling“ bei falsch positiven bzw. unklaren oder unklar kommunizierten Befunden) abgeleitet werden.

Da für Teilziel 1a keine ergebnissicheren Studien identifiziert wurden, sollten über diesen Weg Aussagen zum Nutzen einer Knochendichtemessung abgeleitet werden (Teilziel 1b). Die zu beantwortende Frage war, ob mithilfe der Osteodensitometrie Patientengruppen ohne Vorfrakturen einen Nutzen von einer Therapie haben. Die vorliegende Fragestellung zielte nicht auf eine Empfehlung für eine entsprechende Behandlung, sondern ausschließlich auf den Nutzen einer Knochendichtemessung zur Entscheidung für oder gegen eine Therapie ab. Für postmenopausale Frauen ohne Vorfrakturen wurde ein Hinweis darauf gefunden, dass der Goldstandard zentrale DXA dafür geeignet ist, Patientengruppen, die einen Nutzen von einer Therapie haben von Patientengruppen, die keinen Nutzen von einer Therapie haben, abzugrenzen: Bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose ($T < -2,5$) kann eine Therapie das Risiko für klinisch manifeste Frakturen und Hüftfrakturen verringern. Für andere Verfahren konnte mangels Studien keine Aussage hinsichtlich eines Nutzens abgeleitet werden.

Interaktionen zwischen Knochendichte und Therapie

Aus den Ergebnissen aus FIT (Alendronat) ließen sich Anhaltspunkte für eine bestehende Interaktion zwischen Osteoprose ($T < -2,5$, gemessen mit zentraler DXA) und einer Behandlung (hier Alendronat) ableiten. So lag für klinisch manifeste Frakturen (ausgenommen Schädel-, Gesichts- und Wirbelkörperfrakturen) und für Hüftfrakturen jeweils ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung von postmenopausalen Frauen mit T-Score $\leq -2,5$ vor. Auch für Handgelenkfrakturen wies der Punktschätzer für diese Subgruppe numerisch in die gleiche Richtung. In anderen Subgruppen (T-Score $> -2,5$ bis $< -2,0$ sowie

T-Score > -2,0 bis < -1,5) wurden keine signifikanten Therapieeffekte beobachtet, das heißt es ist kein Nutzen einer Therapie nachgewiesen. Für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen waren aus FIT keine Analysen der Interaktion möglich, da ausschließlich Daten zu einer Subgruppe berichtet wurden (T-Score -1,6 bis -2,5).

FIT berichtete, dass bei etwa 35 % der eingeschlossenen Frauen klinisch manifeste nicht vertebrale Vorfrakturen vorlagen, die nach dem 45. Lebensjahr aufgetreten waren (Tabelle 22). Die Studie erfüllte trotzdem das Einschlusskriterium, weil basierend auf den Daten von Ryder et al. 2008 [134] eine Abschätzung möglich war, dass der Anteil der vorbestehenden osteoporosetypischen nicht vertebralen Frakturen in der Population unter 20 % lag (siehe zur Herleitung die ausführliche Beschreibung in Anhang A). Aus den von Ryder et al. berichteten Daten lässt sich auch berechnen, dass der Anteil der klinisch manifesten Vorfrakturen in der Gruppe der Frauen mit T-Score < -2,5 bei 42,5 % lag und in der Gruppe der Frauen mit einem T-Score -1,6 bis -2,5 bei 31,4 % lag. Es stellt sich die Frage, ob der Effekt der Subgruppe T < -2,5 auch darauf beruhen könnte, dass in dieser Subgruppe mehr Frauen bereits osteoporosetypische Frakturen erlitten hatten als die Frauen mit einem T-Score zwischen -2,5 und -1,6. Dagegen spricht aber die Auswertung von Ryder et al. zu Daten der Subgruppe der Frauen aus FIT mit einem T-Score -1,6 bis -2,5: Hier zeigte eine Analyse, dass der Therapieeffekt nicht davon abhing, ob eine Vorfraktur vorlag oder nicht.

MORE (Raloxifen) zeigte, dass Frauen, die über einen T-Score < -2,5 an den Messorten LWS und Schenkelhals in die Studien eingeschlossen wurden, von einer Behandlung profitierten. Analysen der Interaktion waren in MORE nur für den Messort Gesamthüfte (der nicht zum Einschluss der Frauen in die Studie verwendet worden war) anhand der vorliegenden Daten nachträglich berechenbar. Das Ergebnis ergab keinen statistisch signifikanten Nachweis einer Interaktion. Aus dem Fehlen eines Nachweises kann jedoch nicht sicher geschlossen werden, dass diese Interaktion nicht existiert. Da nur wenige Frauen (25 %) für den Messort Gesamthüfte einen T-Score < -2,5 aufwiesen, könnte das Fehlen einer nachweisbaren Interaktion zwischen erniedrigter Knochendichte und Therapieeffekt auf fehlende Power zurückzuführen sein. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Interaktion für einen anderen Trennwert als T < -2,5 existiert.

Klinisch manifeste Frakturen

Für die Endpunkte „klinisch manifeste Frakturen“ und „Hüftfrakturen“ war eine Interaktion zwischen erniedrigter Knochendichte und Therapie nachweisbar. Für den Endpunkt „klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen“ war eine solche Interaktion nicht nachgewiesen.

In den Studien wurden für klinisch manifeste Frakturen unterschiedliche Begriffe verwendet. So wurden sie als „nicht vertebrale Frakturen“ (alle Frakturtypen außer Wirbelkörperfrakturen), als „periphere Frakturen“ (alle Frakturen außer Wirbelkörper- und Schädelfrakturen), als „klinisch manifeste Frakturen“ (alle Frakturen, inklusive klinisch manifester Wirbelkörperfrakturen), in studienspezifischen Zusammenstellungen verschiedener Fraktur-

typen oder als Einzelfrakturtypen (z. B. Hüftfrakturen, Handgelenkfrakturen) berichtet. Diese heterogenen Endpunktdefinitionen führten die Zusammenfassung von Ergebnissen unterschiedlicher Studien vor eine besondere Schwierigkeit, die im Endeffekt dazu führte, dass in die Meta-Analysen maximal jeweils 2 Studien eingehen konnten. Darüber hinaus waren klinisch manifeste Frakturen nur in 3 von 10 Studien als primäre Zielgröße definiert – was insbesondere die Interpretation von negativen Studienergebnissen erschwert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und frakturassoziierte Mortalität

Zu der patientenrelevanten Zielgröße frakturassoziierte Mortalität wurden für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv keine Daten berichtet.

Ergebnissichere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach osteoporosetypischen Frakturen konnten diesen Studien ebenfalls nicht entnommen werden. Nur eine Studie (ECKO: Vitamin K1 vs. Placebo) berichtete, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-36 (Short Form 36), eines validierten Instruments [126], erhoben werden sollte. Allerdings wurden keine expliziten Ergebnisse publiziert.

Nur eine Studie (Ringe 1998) setzte ein kombiniertes Instrument ein, mit dem Funktionseinschränkungen sowie Schmerzen gleichzeitig erhoben werden sollten (Combined Pain Mobility Score [CPMS]). Auch in ergänzenden Recherchen konnten für dieses Instrument keine Angaben zu seiner Validierung oder zur adäquaten Ergebnisinterpretation, im Sinne einer für die Personen spürbaren Veränderung, aufgefunden werden. Die betreffende Arbeitsgruppe scheint die einzige Gruppe zu sein, die dieses Instrument verwendet.

Gesamtmortalität

Daten zur Gesamtmortalität wurden in der FIT-Studie (Alendronat), bei Boonen 2009 (Risedronat), Silverman 2008 (Raloxifen bzw. Bazedoxifen) und in der ECKO-Studie (Vitamin K1) berichtet. In keiner der Studien kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der Mortalitätsraten Verzerrungen bezüglich anderer Ereignisse zu befürchten sind. Bei FIT lagen die Mortalitätsraten im 4-jährigen Beobachtungszeitraum bei 1,7 % bzw. 1,8 % in der Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe und bewegten sich damit in der gleichen Größenordnung wie die absoluten Hüftfrakturraten. Da für FIT die Mortalität in Behandlungs- und Kontrollgruppe vergleichbar war, ist für die Gesamtgruppe kein verzerrender Effekt durch das konkurrierende Ereignis „Mortalität“ auf die Studienergebnisse zu befürchten. Zu den Subgruppen von FIT mit unterschiedlichen Ausgangsknochendichtewerten können keine Aussagen gemacht werden, da für Mortalität keine stratifizierten Auswertungen vorlagen. Bei Boonen 2009 lagen die Mortalitätsraten nach 2 Jahren für Risedronat bei 1 % und für Placebo bei 3 %. Der Gruppenunterschied war mit $p = 0,214$ nicht statistisch signifikant. Die Frakturraten waren in den Gruppen höher (3,5 % bzw. 5,8 %) als die für die Mortalität, sodass für Boonen 2009 aufgrund des konkurrierenden Ereignisses „Mortalität“ keine Verzerrung zu befürchten ist. Für Silverman 2008 lagen die Raten nach 3 Jahren für den Vergleich von

Raloxifen bzw. Bazedoxifen mit Placebo bei 0,8 % bzw. 0,6 % und 0,4 %. Beide Gruppenunterschiede waren mit p = 0,205 (Raloxifen vs. Placebo) und p = 0,502 (Bazedoxifen vs. Placebo) ebenfalls nicht statistisch signifikant. Silverman 2008 berichtete keine klinisch manifesten, sondern ausschließlich radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen. Die Frakturraten waren in den Gruppen höher als die für die Mortalität. Auch für Silverman 2008 ist aufgrund des konkurrierenden Ereignisses „Mortalität“ keine Verzerrung zu befürchten. Für ECKO wurden für beide Gruppen ähnliche Mortalitätsraten nach 2-jähriger Beobachtungszeit berichtet (Intervention: 0,5 % und Kontrolle: 0,4 %). Frakturraten wurden für diese Studie nicht berichtet; beschrieben ist lediglich, dass kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorlag. Da für ECKO die Mortalität in der Interventions- und der Kontrollgruppe vergleichbar war, ist für die Gesamtgruppe kein verzerrender Effekt durch das konkurrierende Ereignis „Mortalität“ auf die Studienergebnisse zu befürchten.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt konnte zum Nachteil von SERMs (Raloxifen und Bazedoxifen) ein Hinweis darauf abgeleitet werden, dass thromboembolische Ereignisse, Beinkrämpfe und Hitzewallungen häufiger auftreten. Außerdem lag ein Hinweis darauf vor, dass die Einnahme von Strontium Ranelat häufiger zu Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzemen als Placebo führte. Es lag auch ein Hinweis darauf vor, dass aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie häufiger abgebrochen wurde.

Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wurden aus 5 Studien auch Ergebnisse im vorliegenden Bericht dargestellt, die auf einer Studienpopulation beruhen, deren Anteil der Personen mit Vorfrakturen 20 % überstieg und für die keine getrennten Auswertungen für Personen ohne Vorfrakturen vorlagen. Obwohl dies ein Ausschlusskriterium war, wurden die Daten für die vorliegende Bewertung herangezogen, da unklar ist, ob der Vorfrakturstatus einen Einfluss auf die Art, Schwere und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen hat. Der Grund hierfür war, keine wesentlichen Effekte oder Risikosignale übersehen zu wollen. Anhaltspunkte, dass sich die Nebenwirkungsprofile in Abhängigkeit vom Vorfrakturstatus unterscheiden, waren z. B. den Fachinformationen zu den Medikamenten nicht zu entnehmen.

Trotzdem könnte sich hier ein Problem der Übertragbarkeit ergeben. Es könnte sein, dass Patienten mit Vorfrakturen älter sind und deshalb häufiger Komorbiditäten aufweisen, die ebenfalls behandelt werden. Es ist vorstellbar, dass häufiger Wechselwirkungen zwischen der an die Knochendichte geknüpften Therapie mit anderen Medikamenten auftreten können und deshalb mehr unerwünschte Ereignisse beobachtet werden (siehe hierzu McClung 2001: hier gingen in die Auswertung der unerwünschten Ereignisse über 80-Jährige mit ein [Frauen mit Vorfrakturen], während für die Frakturzielgrößen alle Frauen zwischen 70 und 79 Jahre alt waren [ohne Vorfrakturen]).

Das Spektrum der zu Bisphosphonaten berichteten Nebenwirkungen deckte sich mit den auch im Beipackzettel der Medikamente genannten unerwünschten Wirkungen. Vorhofflimmern,

Oesophaguskarzinome und Osteonekrosen des Kieferknochens, die als seltene Komplikationen der Bisphosphonattherapie diskutiert werden [289], wurden in den gesichteten Studien nicht berichtet. Die in einer systematischen Übersichtsarbeit [290] beschriebenen unerwünschten Ereignisse durch Zolendronat (siehe hierzu unten den Abschnitt „Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten“) wurden in der in diesen Bericht eingeschlossenen Studie ebenfalls berichtet. Allerdings blieben sie selten.

Eine aktuelle Arbeit aus dem Jahr 2010 von Black et al. [291] untersuchte, ob bei einer Einnahme von Bisphosphonaten vermehrt subtrochantäre oder diaphysäre Femurfrakturen auftreten. Einige Fallberichte und -serien hätten diese eher „untypische“ Frakturart berichtet und vermutet, das Risiko für diese Frakturart könne durch eine lang andauernde Bisphosphonateinnahme erhöht sein. Eine im Jahr 2009 publizierte Registerstudie [292] habe ebenfalls eine höhere Frakturrate bei Personen gezeigt, die Alendronat einnahmen als bei jenen, die dies nicht taten. Allerdings wurde dieser beobachtete Zusammenhang von Black et al. auf ein Confounding durch das allgemeine Frakturrisiko zurückgeführt, weil vermehrt Personen mit hohem Frakturrisiko Alendronat eingenommen hätten. Da die genannten Studientypen eher zu verzerrten Ergebnissen führen als RCTs, untersuchten Black et al. diese Fragestellung in einer Post-hoc-Analyse der Daten von 3 RCTs: FIT, FIT Long-Term Extension Trial (FLEX) [293] und Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) [294]. Die Beobachtungsdauern der Studien waren unterschiedlich lang: Während sie bei FIT (Alendronat) 3 bis 4,5 Jahre und bei HORIZON (Zolendronatinfusion, 1x pro Jahr) 3 Jahre betrugen, waren es bei FLEX bis zu 10 Jahre (Alendronat). Die Daten auf denen diese Analyse beruht, gingen aufgrund vorbestehender osteoporosetyischer Frakturen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Für FIT wurde hier sowohl die Population von FIT I (Einschluss von Personen mit vorbestehenden osteoporosetypischen Wirbelkörperfrakturen) als auch die von FIT II (Personen ohne solche vorbestehenden Frakturen) herangezogen. In allen 3 Studien traten subtrochantäre und diaphysäre Frakturen auf. Die Ergebnisse der Hazard Ratios (95 %-KI) waren nicht statistisch signifikant und lagen für FIT bei 1,03 [0,06; 16,46], für FLEX bei 1,33 [0,12; 14,67] und für HORIZON bei 1,5 [0,25; 9,00]. Die Autoren folgerten daraus, dass das Risiko für diesen atypischen Frakturtyps sehr niedrig ist. Die breiten Konfidenzintervalle seien auf die geringe Anzahl von Ereignissen zurückzuführen; so waren es bei FIT mit 6459 Personen 2 Ereignisse, bei FLEX mit 1099 Personen 3 Ereignisse und bei HORIZON mit 7736 Personen traten 5 solcher Frakturen auf. Da aber radiologische Aufnahmen nicht generell vorlagen, blieb unklar, ob tatsächlich alle Ereignisse für diese Analyse erfasst werden konnten. Die Autoren beschrieben in ihrer Diskussion, dass z. B. bei FLEX nach einer 10-jährigen Alendronat-einnahme kein signifikanter Risikoanstieg zu beobachten war, verglichen mit den Personen, die die Einnahme vorher abbrachen. Außerdem seien die Behandlungsdauern von FIT und FLEX zu kurz, um tatsächlich eine Aussage hinsichtlich einer lang andauernden Behandlung zu machen. Es bleibe allerdings auch unklar, ob es weitere Risikofaktoren gebe, die solche

Frakturarten begünstigten – wie Begleitmedikationen oder vorangegangene Behandlungen. Dies gelte es, in zukünftigen Studien zu untersuchen.

Untersuchte Studienpopulationen

Die meisten Studien untersuchten Frauen. Zu Männern gab es nur 2 Studien und zu Personen ohne Vorfrakturen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose lag lediglich eine Studie vor, die Erwachsene mit Mukoviszidose einschloss. Für die untersuchten Frauen galt, dass sie eine Untergruppe der für die Nutzenbewertung relevanten Population abbilden. So wiesen sie keine relevanten Begleiterkrankungen auf und, mit einer Ausnahme (TROPOS), auch kein ausgeprägtes Risikoprofil für osteoporosetypische Frakturen.

Studien, die eine nachgewiesene verminderte Knochendichte nicht als Einschlusskriterium definierten

In einer Reihe von Studien, in denen auf eine Erhöhung der Knochendichte ausgerichtete Behandlungen zur Prophylaxe von osteoporosetypischen Frakturen eingesetzt wurden, wurde auf die Definition eines bestimmten Knochendichteschwellenwertes als Kriterium für den Einschluss von Patientinnen und Patienten verzichtet. Aus diesem Grund erfüllten sie nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Trotzdem sollen diese Studien hier kurz berichtet werden. Für das Vorgehen in den Studien gab es unterschiedliche Begründungen. Entweder die Studien waren auf die Prävention der primären Osteoporose ausgerichtet und die eingesetzten Maßnahmen sind entweder eher den „Basismaßnahmen“ (z. B. Kalzium und Vitamin-D-Substitution) zur Osteoporoseprophylaxe zuzuordnen als den medikamentösen Therapien oder die Frakturprophylaxe war nicht das einzige bzw. nicht das Hauptziel der Behandlung (z. B. Hormonersatztherapie). Wurden im Rahmen dieser Studien Knochendichtemessungen vorgenommen, geschah dies zumeist zu Studienbeginn und in regelmäßigen Abständen im Studienverlauf, um die Veränderung der Knochendichte im Zuge der prophylaktischen Behandlung zu dokumentieren. Obwohl diese Studien die Einschlusskiterien des vorliegenden Berichts aus oben genanntem Grund nicht erfüllten, könnten nach Knochendichte stratifizierte Auswertungen die Ergebnisse des vorliegenden Berichts stützen oder auch infrage stellen, wenn sie differenzielle Behandlungseffekte in Abhängigkeit von der Ausgangsknochendichte zeigen.

Dies ist bei den Präventionsstudien allerdings eher selten der Fall. Unter den wegen des fehlenden Einschlusskriteriums einer verminderten Knochendichte ausgeschlossenen Studien liefern nur zwei Arbeiten derartige Auswertungen. Eine dieser Studien untersuchte das in Deutschland nicht zugelassene Clodronat vs. Placebo (McCloskey et al. 2007 [295]) und eine andere Studie eine Hormonersatztherapie vs. Placebo (Cauley et al. 2003 [296]). In der von McCloskey 2007 berichteten Studie wurden 5579 über 75-jährige unselektierte Frauen mit 800 mg Clodronat täglich behandelt. Primäre Zielgröße für die Auswertung nach 3 Jahren war die Inzidenz von Hüftfrakturen. Im Teil der Studienpopulation mit normalen bzw. im Bereich Osteopenie liegenden Knochendichteausgangswerten (81,5 %) betrug die relative

Risikoreduktion (RRR) für Hüftfrakturen 22,4 % (absolute Risikoreduktion [ARR] 1,5 %). Im nach der WHO als osteoporotisch klassifizierten Anteil der Studienpopulation (19,5 %) betrug die RRR 29,5 % (ARR 5,2 %). In Poisson-Regressionsanalysen konnte allerdings keine Relation zwischen Knochendichteausgangswerten und Frakturinzidenz unter Behandlung nachgewiesen werden.

Die zweite Auswertung, die nach Knochendichteausgangswerten stratifizierte Ergebnisse präsentiert, stammt aus der WHI-Studie. In der Publikation von Cauley et al. 2003 werden Fraktur- und Knochendichteergebnisse des WHI-Studienarmes an 16 608 Frauen mit intaktem Uterus berichtet, die randomisiert entweder der Einnahme einer Hormonersatztherapie (Verum = Östrogen + Progesteron) oder Placebo zugeordnet worden waren. Da nur in 3 (von 40) Studienzentren Knochendichtemessungen durchgeführt wurden, konnten lediglich die Ergebnisse von 1024 Probandinnen stratifiziert ausgewertet werden. Der Anteil von Frauen mit Osteoporose nach der WHO-Definition betrug im Verumarm 4 % und 6 % im Kontrollarm. In der Auswertung der Frakturinzidenz (alle osteoporosetypischen klinisch manifesten Frakturen) in einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 5,6 Jahren wurden in der Gruppe mit niedrigen Knochendichtewerten numerisch günstigere Hazard Ratios zugunsten der Hormonbehandlung gefunden als in der Gruppe mit höheren Knochendichteausgangswerten – aufgrund der Seltenheit der Frakturereignisse und der kleinen Gruppengröße erreichten die Ergebnisse jedoch keine statistische Signifikanz.

Aus einer Reihe weiterer Arbeiten zur Primärprävention osteoporosetypischer Frakturen, die keine nachgewiesen erniedrigte Knochendichte als Einschlusskriterium definierten, berichtete keine Arbeit stratifizierten Auswertungen (McClung et al. 2004 [297], Peacock et al. 2000 [298], Preisinger et al. 2001 [299], Recker et al. 1996 [300], Reid et al. 1995 [301], Salmen et al. 2000 [302], McTiernan et al. 2009 [303], Walsh et al. 2009 [304]).

In einigen Therapiestudien an Personen mit sekundären Osteoporoseformen wurde allein aufgrund der Zugehörigkeit zur Risikogruppe die Behandlungsindikation gestellt (z. B. Transplantationspatienten, Patienten unter hoch dosierter Gukokortikoidtherapie). Publikationen zu Studien an Personen mit diesen Osteoporoseformen, in denen nicht über eine erniedrigte Knochendichte rekrutiert wurde, die aber sonst den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts entsprechen (Boone et al. 2006 [305], Campbell et al. 2004 [306], Luengo et al. 1994 [307], Saag et al. 1998 [308], Stempfle et al. 1999 [309]), legen anhand der zu Studienbeginn erhobenen Knochendichtemesswerte nahe, dass ein größerer Anteil der eingeschlossenen Personen nach den Kriterien der WHO als „osteoporotisch“ zu klassifizieren wäre als in den Präventionsstudien. Keine der Studien berichtete allerdings nach Knochendichteausgangswerten stratifizierte Ergebnisse, sodass keine Aussagen zum differenziellen Therapieerfolg bei Probanden mit unterschiedlichen Knochendichteausgangswerten getroffen werden können. Erschwerend für die Ergebnisinterpretation kommt hinzu, dass mit Ausnahme der Studie von Campbell et al. 2004 (die nur die Hälfte der

errechneten Probandenzahl rekrutieren konnte) in keiner der Arbeiten Frakturen als primäre Zielgröße definiert wurden.

Teilziel 2: Therapiemonitoring

Der Stellenwert eines Therapiemonitorings wird derzeit kontrovers diskutiert, aktuelle Leitlinienpublikationen äußern sich diskordant oder gar nicht zur Thematik (zitiert nach [310]). Compston et al. 2009 [311] formulierten 2 Anforderungen an ein sinnvolles Knochendichtemonitoring unter Therapie: Erstens müsse das eingesetzte Messverfahren klinisch relevante Änderungen der Knochendichte in einem Zeitraum erfassen, in dem auch die Therapieeffekte zu erwarten sind, und zweitens müsse die Veränderung der Knochendichte die zu erwartende Frakturreduktion prädizieren. Für die erste Bedingung gelte, dass die zu erwartende Veränderung der Knochendichte (unter Therapie) größer sei als der Präzisionsfehler des Messverfahrens. Generell ist festzustellen, dass erst Veränderungen, die 2 bis 3 Mal so groß sind wie der Präzisionsfehler, mit statistischer Sicherheit nachweisbar sind [312].

Die Bestimmung des Stellenwertes eines Knochendichtemonitorings anhand der inter- und intrapersonellen Variabilität gemessener Knochendichteveränderungen bei behandelten und nicht behandelten Frauen war Gegenstand einer Sekundärdatenanalyse der FIT-Studie (Bell et al. 2009 [310]). Für die Auswertungen wurden die Knochendichtedaten zu Studienbeginn sowie die Ergebnisse von Wiederholungsmessungen nach 1, 2 und 3 Jahren herangezogen. Gegenübergestellt wurde die Variabilität der interpersonellen Veränderungen (Anstieg der Knochendichte in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe) mit der intrapersonellen Variabilität der Messungen (Veränderung der Knochendichte beim Individuum).

Die Auswertungen zeigten, dass die Knochendichte in der mit Alendronat behandelten Gruppe im Laufe von 3 Jahren im Mittel um 0,030 g/cm^2 zunahm, in der Placebogruppe aber im Mittel um 0,012 g/cm^2 abnahm. Dabei zeigten sich zwischen individuellen Teilnehmerinnen der Alendronatgruppe nur relativ kleine Unterschiede in der Zunahme der Knochendichte. Zudem lag bei 97,5 % der Teilnehmerinnen der Alendronatgruppe der Anstieg der Knochendichte nach drei Jahren über 0,019 g/cm^2, was die Autoren als im Allgemeinen ausreichend für eine Fortführung der Therapie ansahen. Insgesamt ergebe sich daraus, dass der Unterschied in der Entwicklung der Knochendichte zwischen einzelnen Teilnehmerinnen so klein sei, dass er keine klinische Bedeutung habe und ein Monitoring deshalb keine zuverlässigen Schlussfolgerungen zulasse. Gestützt wird diese Beobachtung durch die Ergebnisse einer Sekundärdatenauswertung von FIT- und MORE-Daten von Cummings et al. 2000 [313]. Hier wurde für 82 % der mit Alendronat behandelten Frauen ein Anstieg der Knochendichte im ersten Behandlungsjahr verzeichnet (um durchschnittlich 2,2 % an der Gesamthüfte), bei 1,4 % wurde ein deutlicher Rückgang (um 4 %, ebenfalls an der Gesamthüfte) gemessen. Zusätzliche Auswertungen nach einem zweiten Behandlungsjahr zeigten allerdings, dass bei den Frauen mit dem stärksten Knochendichteverlust (> 4 %) im

ersten Jahr mit einer Wahrscheinlichkeit von 92 % im zweiten Jahr ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen war. Im Mittel betrug dieser 4,8 %. Dagegen wurde in der Gruppe von Frauen mit dem deutlichsten Anstieg während des ersten Behandlungsjahres (> 8 %) im Mittel ein Verlust von 1 % im zweiten Jahr beobachtet. Vergleichbare Veränderungen wurden auch unter Raloxifentherapie gesehen. Die Autoren bezeichnen dieses Phänomen als „Regression zur Mitte“ und stellen vor diesem Hintergrund den Nutzen eines Knochendichtemonitorings zumindest nach dem ersten Behandlungsjahr infrage, da sich aus den Ergebnissen keine therapeutischen Konsequenzen ableiten lassen.

Die zweite von Compston et al. 2009 [311] formulierte Anforderung scheint auch nicht erfüllt zu sein: In einer metaanalytischen Auswertung von Therapiestudien zum Zusammenhang von Knochendichteveränderung unter Therapie und dem Wirbelkörperfrakturrisiko beschrieben Cummings et al. 2002 [314], dass nur etwa 16 % des gesenkten Frakturrisikos über die Veränderung der Knochendichte erklärbar war.

Wie kontrovers die Thematik diskutiert wird, zeigt auch die als „Perspective“ bezeichnete Arbeit von Watts et al. 2009 [315]. Sie stellen die Untersuchung von Bell et al. 2009 infrage. Ihre Hauptargumente sind: 1. Personen, bei denen die Knochendichte unter Therapie abnimmt, zeigen keine relevante Reduktion des Frakturrisikos (mit Verweis auf eine Auswertung der FIT-Daten von Chapurlat et al. 2005 [316]). Hieraus leiten sie die klinische Notwendigkeit ab, die Entwicklung der Knochendichte unter Therapie zu überwachen, ohne zunächst eine hieraus resultierende Konsequenz zu konkretisieren. 2. Die Studienpopulation in FIT bilde nicht das Patientenspektrum der Wirklichkeit („real world“) ab. Dieses unterscheide sich hinsichtlich Alter, Komorbiditäten und -medikationen aber auch hinsichtlich der Compliance der Studienpatienten. Die Ergebnisse von FIT insbesondere der Anteil der „Non-Responder“, seien – auch nach Extrapolation der in der Praxis gebräuchlichen Medikamentendosierungen – nicht übertragbar. 3. Die Messgenauigkeit der derzeit verfügbaren DXA-Geräte sei präzise genug um keine Verzerrungen durch die, von Watts et al. geringer als von Bell et al. geschätzte intrapersonelle Variabilität der Knochendichte zu erhalten. Aus klinischer Sicht liefern laut den Autoren diese Argumente gute Gründe dafür ein Jahr nach Therapiebeginn eine Knochendichtemessung durchzuführen, mit dem Ziel, „Non-Responder“ zu erkennen und die Gründe für die „Non-Response“ zu eruieren. Explizit verweisen die Autoren aber auch auf die an vielen Stellen unvollständige Evidenzbasis.

Watts et al. legen auch nahe, eine zentrale Zielsetzung für wiederholende Knochendichtemessungen sei die Verbesserung der Compliance bzw. die Unterstützung der regelmäßigen und richtigen Einnahme der Medikamente. Dies wurde auch in Stellungnahmen zum Vorbericht der vorliegenden Bewertung aufgeführt (siehe hierzu Abschnitt 6.1.5). Ein Nutzen durch diese Strategie ist aber nicht belegt. Selbst Watts et al. beschreiben alternative Möglichkeiten zur Förderung der Compliance, z. B. durch den Hausbesuch einer Krankenschwester. Aufgrund der fehlenden Datenlage zur Wirksamkeit der alternativen Möglichkeiten empfehlen Watts et al. aus klinischer Sicht jedoch, wiederholte Knochen-

dichtemessungen zur Förderung der Compliance so lange einzusetzen, bis Evidenz für die Wirksamkeit alternativer Strategien vorliegt. Wie der vorliegende Bericht zeigt, wurden aber auch kontrollierte Studien, die ein Therapiemonitoring mittels DXA untersuchten, nicht gefunden.

Da keine Studien über das Kriterium „vorbestehende osteoporosetypische Vorfrakturen“ ausgeschlossen wurden, würde sich auch ohne dieses Ausschlusskriterium die Studienlage nicht ändern.

Teilziel 3: Diagnostische Güte

Defintion einer fragestellungsspezifischen Mindestanforderung

Für den vorliegenden Bericht wurde eine Mindestanforderung formuliert, um transparent entscheiden zu können, wann ein Indextestverfahren als ausreichend gut angesehen werden kann. Dazu musste es ausreichend gut die gleichen Personen identifizieren wie der Goldstandard DXA. Die Grundvoraussetzung für die Definition einer solchen Mindestanforderung gab die Fragestellung des vorliegenden Berichts vor: Das alternative Verfahren soll als Ersatz (nicht als Ergänzung) für die DXA diskutiert werden. Daher ist gleicher Wert auf richtig positive wie auch auf richtig negative Testergebnisse zu legen, d. h. Sensitivität und Spezifität wird in diesem Zusammenhang der gleiche Stellenwert beigemessen.

Da es bei dieser Frage zunächst nicht um individuelle Wahrscheinlichkeiten geht, tatsächlich erkrankt oder gesund zu sein, sondern darum, dieselben Personen zu identifizieren wurden die Maße Sensitivität und Spezifität hier als die adäquaten Maße angesehen. Im Idealfall klassifiziert das alternative Verfahren die untersuchte Population genau in Übereinstimmung mit den DXA-Ergebnissen (100 % Sensitivität, 100 % Spezifität). Da von diesem Idealfall nicht auszugehen ist, wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestanforderung für die Güte des untersuchten Testverfahrens definiert: Die untere Grenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls um Sensitivität und Spezifität musste mindestens bei 85 % liegen. Diese Mindestanforderung impliziert, dass bei Einsatz des Indextests anstelle der zentralen DXA maximal 15 % der Probanden mit niedriger Knochendichte falsch negativ und 15 % der Probanden mit normaler Knochendichte falsch positiv klassifiziert würden. Daraus leiten sich, im Extremfall, ein positives Likelihood Ratio von 5,7 und ein negatives Likelihood Ratio von 0,18 ab. Diese Werte werden nach Jaeschke et al. [110] als moderat aussagekräftiges Testergebnis interpretiert. Werden jedoch nicht die unteren Konfidenzintervallgrenzen von Sensitivität und Spezifität, sondern die Punktschätzer herangezogen, ergeben sich (bei Annahme einer durchschnittlichen Stichprobengröße von ca. 100 Probanden und einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 90 %) Likelihood-Ratios von 10 bzw. 0,1 für positive bzw. negative Testergebnisse. Diese Werte liefern nach Jaeschke et al. [110] einen großen Informationsgewinn.

Das die in diesem Bericht angesetzte Mindestanforderung als recht liberal einzuschätzen ist, soll an folgenden Szenarien illustriert werden: Je nach Prävalenz (Vortestwahrscheinlichkeit = Krankheitswahrscheinlichkeit bei einer untersuchten Population) ergibt sich ein sehr unterschiedlicher positiv-prädiktiver Wert, d. h. Anteil richtig positiv klassifizierter Personen mit positivem Testergebnis. Die 4-Felder-Tafeln A bis C illustrieren, welche Zahlen sich für einen Indextest ergeben, dessen untere Grenzen von Sensitivität und Spezifität eines einseitigen Konfidenzintervalls exakt 85 % erreichen. So würde beispielsweise bei einer Prävalenz von 10 % der Goldstandard 100 von 1000 Personen identifizieren. Ein Referenztest, der die Mindestanforderungen gerade eben erfüllt, würde hingegen 220 von 1000 als „positiv“ identifizieren; darunter wären nur 85 (39 %) derjenigen Personen, die der Referenztest identifiziert hätte

A: Prävalenz 10 %, 1000 Patienten

	Krank	Gesund	Summe
Indextest erkennt als krank	85	135	220
Indextest erkennt als gesund	15	765	780
Summe	100	900	1000

B: Prävalenz 20 %, 1000 Patienten

	Krank	Gesund	Summe
Indextest erkennt als krank	170	120	290
Indextest erkennt als gesund	30	680	710
Summe	200	800	1000

C: Prävalenz 50 %, 1000 Patienten

	Krank	Gesund	Summe
Indextest erkennt als krank	425	75	500
Indextest erkennt als gesund	75	425	500
Summe	500	500	1000

Die Ergebnisse der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen diagnostischen Querschnittsstudien zeigten, dass die berichteten Prävalenzen sehr variabel waren. Das bestätigt das Vorgehen, die diagnostischen Methoden anhand von Sensitivität und Spezifität zu vergleichen, die unter gewissen Annahmen als wenig prävalenzabhängig betrachtet werden können. So lag z. B. in den Studien zu Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose zum Vergleich Ultraschall vs. zentrale DXA die Prävalenz der Osteoporose in den Populationen zwischen ca. 7 % und 65 % und die der Osteopenie zwischen 44 % und über 80 %. Auch die mittels DXA erhobenen mittleren relativen Knochendichtewerte waren unterschiedlich zwischen den Studien – sie waren allerdings nur in 8 von 26 Studien für die gesamte Studienpopulation berichtet. Allerdings muss die Möglichkeit eines Spektrumseffekts

beachtet werden, da eine variable Prävalenz ein Hinweis sein kann, dass sich auch die Definition der Krankheitsschwere unterscheidet. Dadurch kann die Generalisierbakeit von Sensitivität und Spezifität gefährdet sein [317].

Die Daten zur diagnostischen Güte wurden aussschließlich zur Einschätzung der Mindestanforderung betrachtet.

Diagnostische Güte: Risikoscores

Die Studien, die für den Vergleich von Risikoscores bzw. anderer Kriterienkataloge in die vorliegende Bewertung eingeschlossen wurden, wurden mit einer grundsätzlich anderen Zielsetzung als der des vorliegenden Berichts durchgeführt: Die Risikoscores wurden gezielt entwickelt, um als Screeninginstrumente für osteoporosegefährdete Personen an den Anfang eines diagnostischen Algorithmus gestellt zu werden, sozusagen als Vortest zu einer Knochendichtemessung. Intention dieser Instrumente ist, Personen mit hoher Wahrscheinlichkeit für niedrige Knochendichtewerte (i. d. R. T-Scores ≤ -2,5) aufzufinden und nur bei diesen eine Diagnosesicherung mittels zentraler DXA durchzuführen. Hierdurch sollen, auch unter Inkaufnahme von falsch positiven Befunden, im Rahmen eines universellen Screeningansatzes DXA-Untersuchungen eingespart werden. Die Risikoscores als Vortest einzusetzen war zwar nicht Gegenstand der Fragestellung des vorliegenden Berichts, trotzdem wurden die dafür vorliegenden Studien analysiert, um auch hier kein Verfahren zu übersehen, das die Mindestanforderungen erfüllen würde.

Die intendierte Verwendung der Risikoscores determiniert nicht nur ihre inhaltliche Ausgestaltung, sondern auch die Berichterstattung der Studienergebnisse. Im Sinne des vorliegenden Berichts manifestierte sich diese Intention für die analysierten Studien als nicht auszuschließende ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Viele Studien berichteten Testergebnisse für angestrebte und vorab definierte Sensitivitätswerte (anstelle vorab definierter Trennwerte der Indextests) bzw. ermittelten die Trennwerte der Indextests mit optimaler Sensitivität aus ROC-Analysen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass für viele Risikoscores (z. B. SCORE, OST, ORAI, OPERA, NOF) bei Verwendung entsprechender Trennwerte Sensitivitätswerte von weit über 90 % zur Erkennung vom Patienten mit zentralen DXA-T-Scores ≤ -2,5 bzw. ≤ -2,0 gefunden wurden – bei Spezifitätswerten, die nur ausnahmsweise > 50 %, in der Regel um 30 % oder darunter lagen (siehe hierzu auch Anhang C). Obwohl für Sensitivität optimierte Testeigenschaften als akzeptabel interpretiert werden, wenn es darum geht, aus Public-Health-Sicht die ökonomischen Implikationen eines universellen DXA-Screenings zu limitieren [318] wären solche Werte für die Spezifität aber auch für einen Vortest wenig akzeptabel. Sie drücken aus, dass zwar fast alle „Kranken“ aufgefunden werden, aber gleichzeitig der Test auch bei weit über der Hälfte der „Nicht-Kranken“ positiv ausfällt. Auch für das Einsatzgebiet „universelles Screening“ fehlen vergleichende Studien, die einen Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Zielgrößen (klinisch manifester Frakturen) belegen (siehe hierzu auch den Abschnitt Einsatzkontext der Knochendichtemessung unten).

Teilziel 4: Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischer Frakturen und ihren krankheitswertigen Folgen

Marshall et al. [25] dokumentierten bereits 1996 in ihrer Literaturübersicht über prospektive Kohortenstudien für postmenopausale Frauen einen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko. Ihre Ergebnisse wurden seither in mehreren Aktualisierungen ihrer Übersichtsarbeit [24,27] bestätigt. Weniger klar war bisher der Zusammenhang bei Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporoseformen und bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose. Insbesondere für die sekundären Osteoporoseformen finden sich sehr wenige konkrete Anhaltspunkte in der Literatur – obwohl fast jedes Lehrbuchkapitel und jede Übersichtsarbeit eine Auflistung von Ursachen für sekundäre Osteoporosen und, gegebenenfalls, entsprechende Therapievorschläge beinhaltet. Im Rahmen des vorliegenden Berichts sollte daher versucht werden, aus den Ergebnissen prospektiver Kohortenstudien den Zusammenhang zwischen mit zentraler DXA gemessener Knochendichte und dem Risiko klinisch manifester Frakturen bzw. ihrer krankheitswertigen Konsequenzen zu beschreiben. Bei der Selektion der Literatur war festzustellen, dass die Studienlage zu den sekundären Osteoporoseformen dominiert wird einerseits von Querschnittsstudien, die bei Patienten mit den genannten Krankheitsbildern im Vergleich zur jungen gesunden Bevölkerung erniedrigte Knochendichtewerte dokumentieren, und von prospektiven Beobachtungsstudien (darunter Tausende von Patienten umfassende Registerdokumentationen), in denen Frakturhäufigkeiten berichtet wurden, allerdings ohne Angaben zu Knochendichteausgangsbefunden. Beide Designs erlauben allerdings keine validen Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang zwischen niedrigen Knochendichtewerten und erhöhtem Frakturrisiko, da ein Confounding durch die zugrundeliegende Erkrankung bestehen kann. Diese Annahme wird gestützt durch die Ergebnisse einer Auswertung von Patienten mit Typ-II-Diabetes, die nicht die Einschlusskriterien für den vorliegenden Bericht erfüllte, weil hier primär der Zusammenhang zwischen Frakturrisiko und Erkrankung geprüft und die Knochendichte lediglich als Confounder in den multivariaten Analysen berücksichtigt wurde [319,320]. Dieser Studie waren aber Anhaltspunkte zu entnehmen, dass in dieser Patientengruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung eher erhöhte Knochendichtewerte vorliegen, das Frakturrisiko aber ebenfalls trotzdem erhöht ist.

Zum Einschluss von Studien an Kindern mit Mukoviszidose siehe unten „Würdigung der Stellungnahmen“ (Abschnitt 6.1.2).

Besonderheiten der Studien

Ein generelles Problem stellte die fehlende Beschreibung der Verblindung (in diesem Zusammenhang „gegenüber der diagnostischen Information des Knochendichtebefunds“) dar. Dies wurde in den Studien nicht berücksichtigt. Es ist möglich, dass bei den Patientinnen und Patienten durch Kenntnis des Knochendichtebefunds eine Verhaltens- oder Therapieänderung induziert wurde, die das Frakturrisiko beeinflusst, wodurch der „natürliche Verlauf“ nicht

mehr abgebildet wurde. Richtung und Stärke einer hierauf beruhenden Verzerrung sind unklar. Außerdem wäre aber auch denkbar, dass aufgrund eines niedrigen Knochendichtewerts frühzeitig eine Therapie begonnen wird – möglicherweise gerade bei Personen mit stark erniedrigter Knochendichte – mit dem Ziel, die Knochendichte zu erhöhen und damit Frakturen zu vermeiden. Dies wiederum könnte zu einer Unterschätzung des beobachtenden Effekts führen.

Einschlusskriterium „vorbestehende osteoporosetypische Vorfrakturen“

Im externen Review des Vorberichts zur vorliegenden Bewertung wurde angemerkt, dass es für Teilziel 4 nicht sinnvoll sei, Studien mit dem Grund auszuschließen, dass die Studienpopulation bereits in der Vergangenheit osteoporosetypische Frakturen erlitten hatte oder zum Studienbeginn solche Frakturen aufwies. Begründet wurde diese Aussage damit, dass es sich bei Teilziel 4 um Populationen handele für die es schwierig sein könne, eine ausreichende Fallzahl für Studien mit Frakturendpunkten zu rekrutieren. Dieses Argument ist nachvollziehbar. Es wurde ebenfalls vermerkt, dass unter Einbeziehung solcher Studien das Ergebnis des Vorberichts deutlich anders ausfallen würde. Für Teilziel 4 wurden entsprechend dieser Argumentation solche Arbeiten überprüft, die mit den Gründen SO1 oder SO5 ausgeschlossen wurden. Hierduch wurden 4 Arbeiten identifiziert, die ohne dieses vorab definierte Ausschlusskriterium eingeschlossen worden wären. Eine Studie schloss Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose ein (Broe 2000 [87]) und die anderen 3 Studien untersuchten Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Monegal 2001 [85], Smets 2004 [86] und Akaberi 2008 [88]). Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob diese Studien die Aussage des Vorberichts verändern würden. Dies ist im Gegensatz zur getroffenen Annahme, die Ergebnisse würden sich deutlich ändern, nicht der Fall. Im Folgenden werden diese Arbeiten beschrieben.

Broe 2000 war eine in den USA monozentrisch durchgeführte Studie, die an 186 Bewohnerinnen und 66 Bewohnern einer Langzeitpflegeeinrichtung durchgeführt wurde. Für die vorliegende Bewertung wären ausschließlich die Männer relevant. Die Ausschlussgründe der Studie bezogen sich darauf, dass die Personen dem Studienprotokoll folgen können mussten, keine Fraktur in den letzten 3 Monaten aufgetreten sein und keine terminale Erkrankung bestehen sollte. Basisdaten wurden nur für die Frauen und Männer gemeinsam, nicht aber für die Männer getrennt berichtet. Das mittlere Alter (SD) der Gesamtpopulation von 88 (6,2) Jahren deutet auf eher betagte Männer hin. Vorbestehende Frakturen der Gesamtpopulation lagen bei über 30 %; auch hier fehlte eine geschlechtsspezifische Angabe. Die zentrale DXA-Messung erfolgte mit einem Hologic-Gerät, als Referenzkollektiv wurden NHANES-Daten angegeben und es wurden Angaben zur Qualitätssicherung gemacht. Eine solche Messung konnte bei 65 der 66 Männer durchgeführt werden. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie ist als niedrig einzuschätzen. Es fehlte nur die Information, ob die Männer gegenüber ihrem DXA-Messergebnis verblindet waren oder nicht. In die Analyse der Frakturen gingen alle radiologisch bestätigten Frakturen (außer Sprunggelenk, Ellbogen,

Finger, Gesicht) ein. Die Frakturereignisse während des medianen Nachbeobachtungszeitraum von 2,3 Jahren (Spanne: 14 Tage bis 6,6 Jahre) wurden der Dokumentation der medizinischen Abteilung der Pflegeeinrichtung entnommen. Von 65 Männern traten bei 13 Männern Frakturen auf. Das Frakturrisiko für die Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten lag bei einem altersadjustierten Hazard Ratio (95 %-KI) bei 7,58 [2,06; 27,81] für den Messort Schenkelhals, bei 3,34 [1,47; 8,99] für den Messort Femur und bei 2,91 [1,25; 6,76] für den Messort Trochanter. Diese Studie wäre aufgrund der analysierten Frakturarten im Vorbericht in der Kategorie „niedrigtraumatische Fraktur (inklusive klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen)“ zu verorten. Für DOES lagen ebenfalls Auswertungen zu diesem Frakturtyp vor. Zwischen DOES und Broe 2000 besteht allerdings eine klinische Heterogenität, da die Populationen sehr unterschiedlich sind. Bei Broe 2000 sind es im Gegensatz zu DOES (sehr) alte Männer, die in einer Pflegeeinrichtung leben. Aufgrund dieser kleinen und klinisch unterschiedlichen Population würde sich die Aussage, dass ein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Risiko für niedrigtraumatische Frakturen bei älteren Männern besteht, weder in einen Beleg ändern noch wegfallen.

Die 3 Studien, die Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose untersuchten, schlossen allesamt Frauen und Männer nach Organtransplantationen ein. Die Studie Smets 2004 wird an dieser Stelle nicht näher beschrieben, da sie ausschließlich den Vergleich der DXA-Knochendichteausgangswerte von Personen mit gegenüber Personen ohne klinisch manifeste Frakturen anstellte. Solche Auswertungen wurden im vorliegenden Bericht nicht in die Bewertung einbezogen, da sie die Prognosefragestellungen nicht adäquat adressieren (siehe auch Abschnitt 5.5.6). Daher würde Smets 2004 das Ergebnis des vorliegenden Berichts nicht verändern. In Monegal 2001 wurden 45 Personen (davon 64 % Männer) nach Lebertransplantation im Zeitraum 1992 bis 1993 und in Akaberi 2008 hingegen 238 erwachsene Personen (davon 61 % Männer) nach Nierentransplantation von 1995 bis 2007 eingeschlossen. Das Alter lag für Monegal 2001 im Mittel bei fast 51 Jahren (SD 7,6) und bei Akaberi 2008 im Median bei 44 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation (Spannweite 4 bis 73 Jahre, die untere Grenze ist allerdings nicht plausibel). Akaberi 2008 war monozentrisch angelegt, für Monegal 2001 fehlte diese Information, und beide Studien wurden in Europa durchgeführt (Spanien und Schweden). Während Akaberi 2008 keine weiteren Selektionskriterien beschrieb, war bei Monegal 2001 die Einnahme von knochenwirksamen Medikamenten vor der Transplantation ein Ausschlussgrund. Bei Monegal 2001 wiesen zu Studienbeginn 22 Männer und 12 Frauen eine Osteoporose oder Osteopenie (Messort LWS) und 22 % Vorfrakturen auf. Für Akaberi 2008 fehlten diese beiden Informationen. Für Monegal 2001 wurde beschrieben, dass 75 % der Frauen postmenopausal waren. Bei Akaberi 2008 nahmen fast 74 % Kalzium und fast 13 % Bisphosphonate ein. Die Beobachtungsdauer bei Monegal 2001 betrug bis zu 3 Jahre, aber mindestens 1 Jahr und bei Akaberi 2008 im Median 2,1 Jahre (Spannweite 0,1 bis 10 Jahre). In beiden Studien erfolgte die DXA-Messung mit einem Gerät der Firma Lunar, bei Akaberi 2008 allerdings in den Zeiträumen 1995 bis 2004 und 2005 bis 2007 mit unterschiedlichen Lunar-Geräten. Die Studien verwendeten

jeweils Daten einer eigenen Referenzpopulation zur Ableitung relativer Messgrößen und nur Monegal 2001 machte Angaben zur Qualitätssicherung. Beide Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Bei Monegal 2001 ist dafür ausschlaggebend, dass die Adjustierung unklar ist und auch, warum bei einer Studienlaufzeit von 3 Jahren nur Daten nach 12 Monaten ausgewertet wurden. Bei Akaberi 2008 wurden mehrere Kriterien als unklar oder fehlend bewertet. So erfolgten die DXA-Messungen mit verschiedenen Geräten in Verbindung mit einer fehlenden Beschreibung einer Qualitätssicherung. Es bleibt unklar, ob die Auswertung adäquat durchgeführt wurde, weil bei 238 Personen insgesamt 670 Messungen durchgeführt wurden und nicht beschrieben war, wie die Mehrfachmessungen pro Patient / -in in der Auswertung berücksichtigt wurden. Die Prüfung des eingesetzten Modells wurde darüber hinaus nicht beschrieben und auch nicht die Verblindung des / der Patienten / -innen gegenüber dem jeweiligen DXA-Messergebnis. Beide Studien berichteten Ergebnisse aus nach Knochendichteausgangswert stratifizierten Auswertungen. Bei Monegal 2001 wurden 11 Personen als osteoporotisch eingestuft und 23 als osteopenisch. Jeweils 7 (64 %) bzw. 6 (26 %) Personen erlitten eine Fraktur. Das OR (95 %-KI) lag jeweils bei 5,69 [1,32; 24,53] bzw. 1,58 [0,26; 9,54]. Für Akaberi 2008 wurde beschrieben, dass ingesamt 46 von 238 Personen eine Fraktur erlitten hatten, ohne zusätzliche Information zum Ausgangswert der Knochendichte. Das nach Alter, Geschlecht und Diabetes adjustierte Hazard Ratio lag für die Gruppe mit Osteoporose gegenüber der Gruppe mit normaler Knochendichte bei 3,5 [1,8; 6,4] und für die Gruppe mit Osteopenie bei 2,7 [1,6; 4,6]. Diese Studien könnten die Aussage des vorliegenden Berichts nicht verändern, da jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Die Aussage, dass weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und einem erhöhten Risiko für klinisch manifeste Frakturen bei Personen mit sekundären Osteoporoseformen vorliegt, bliebe also auch bei Einschluss dieser Studien in die Bewertung bestehen.

Goldstandard

Die Definition der zentralen DXA als „Goldstandard“ erfolgte im vorliegenden Bericht aufgrund der Tatsache, dass in den Therapiestudien, in denen positive Behandlungserfolge gezeigt werden konnten, ausschließlich die zentrale DXA zur Bestimmung der Knochendichte und damit Indikationsstellung verwendet wurde. Das steht im Einklang mit aktuellen Leitlinien und Empfehlungen (z. B. [321,322]) und entspricht den diagnostischen Kriterien der WHO.

Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen

Hinsichtlich der Erhebung radiologisch nachgewiesener Wirbelkörperfrakturen besteht die Problematik, dass sich bisher kein Standard zur radiologischen Diagnostik von Wirbelkörperfrakturen durchsetzen konnte. In einer 2004 publizierten Auswertung von Querschnittsdaten der Osteoporosis and Ultrasound (OPUS)-Studie wurden unter Anwendung der 5 gebräuchlichsten Auswertungsmethoden (nach Felsenberg, McCloskey, Eastell, Melton

und Minne) Röntgenbilder einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von postmenopausalen Frauen analysiert. Dabei wurden je nach Auswertungsmethode Prävalenzen zwischen 12,9 % und 34 % ermittelt, außerdem wurden mit den unterschiedlichen Methoden auch unterschiedliche Wirbelkörper als „deformiert“ befundet [323].

Im vorliegenden Bericht wurden Ergebnisse zu ausschließlich radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen nur ergänzend dargestellt und nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Diese Entscheidung wurde vor dem Hintergrund getroffen, dass Unklarheiten hinsichtlich der klinischen Relevanz von ausschließlich radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen bestehen. Fink et al. 2005 [324] wiesen in Daten der FIT-Studie auf erhebliche Diskrepanzen zwischen radiologisch nachgewiesenen Deformitäten und klinischer Relevanz hin. So wurden nur etwa 25 % der radiologisch nachgewiesenen Deformitäten klinisch auffällig, im Gegenzug waren bei 25 % der Patienten, bei denen klinisch die Diagnose einer Wirbelkörperfraktur gestellt wurde, radiologisch keine Deformitäten nachweisbar. Die Gründe für diese Diskrepanz sind unklar.

Außerdem kommt bei rein radiologisch definierten Frakturen als weiteres Problem hinzu, dass aufgrund der Notwendigkeit einer (mehr oder weniger aufwendigen) apparativen Diagnostik ein (nahezu) vollständiges Follow-up kaum zu erzielen ist. Die Auswertung von „klinischen“ Ereignissen dagegen erfordert zunächst nur eine Befragung, bei der nur – wenn überhaupt – für einen kleineren Prozentsatz (bei positiver „Klinik“, d. h. dem Vorliegen einer Fraktur) eine Nachfolgeuntersuchung erforderlich ist. In den im vorliegenden Bericht dargestellten Interventionsstudien ziehen die Autoren zur Auswertung der ausschließlich radiologisch definierten Wirbelkörperfrakturen eine sogenannte „modifizierte ITT-Population“ heran. Dies bedeutet, dass sie für die ITT-Analyse mindestens eine auswertbare Röntgenaufnahme während des Follow-ups forderten. Der Anteil, der an der kompletten ITT-Population fehlte, schien nicht allzu groß. Trotzdem ist aus methodischer Sicht nicht auszuschließen, dass Studienergebnisse zu rein radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen stärker anfällig für Verzerrungen sein können als die zu klinisch manifesten Frakturen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Nichterscheinen zur notwendigen radiologischen Nachuntersuchung in einem Zusammenhang mit dem Zielereignis steht.

Auch die Ergebnisse der beiden multizentrischen europäischen Studien European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) und European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) wiesen auf noch ungeklärte Zusammenhänge hin. In der Querschnittsstudie EVOS wurden krankheitswertige Symptome (Rückenschmerzen, Funktionseinschränkungen) nur bei Probanden mit multiplen, hochgradigen Deformitäten nachgewiesen, wobei die Effekte bei Männern stärker waren als bei Frauen. Weniger starke und einzelne Deformitäten blieben dagegen weitgehend symptomlos [325]. In der prospektiven EPOS-Studie wurden deutliche Effekte auf Funktionalität und Lebensqualität nach inzidenten Wirbelkörperfrakturen beschrieben, nicht aber nach anlässlich der Eingangsuntersuchung radiologisch identifizierten Frakturen [22,326].

Vor diesem Hintergrund wurden ausschließlich radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen im Kontext des vorliegenden Berichts als Surrogat unklarer Validität für klinisch manifeste Frakturen und ihre krankheitswertigen Konsequenzen betrachtet. Die Ergebnisse wurden ergänzend berichtet, aber nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Ob ausschließlich radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen ein ausreichend valides Surrogat für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen sind, kann anhand der für den vorliegenden Bericht herangezogenen Arbeiten nicht beantwortet werden, da unklar blieb ob diese beiden Frakturarten dieselben Personen betrafen.

Einsatzkontext der Knochendichtemessung

Nachdem zum Teilziel 1a (Bewertung der Knochendichtemessung als Intervention) keine ergebnissicheren Studien aufgefunden werden konnten, wurde im Teilziel 1b versucht, einen prinzipiellen Nutzennachweis anhand der Ergebnisse von Therapiestudien zu führen. Mit prinzipiellem Nutzennachweis ist hier gemeint, dass allein über eine Knochendichtemessung Personen identifiziert werden können, die von einer Behandlung profitieren können. Die direkt aus den Studien abgeleiteten Ergebnisse hinsichtlich einer auf die Knochendichte ausgerichteten Behandlung legen diesen prinzipiellen Nutzen einer zentralen DXA-Messung nahe für postmenopausale Frauen mit einem T-Score < -2,5. Für diese Gruppe wurden relative Reduktionen des Risikos für Hüftfrakturen von ca. 56 % (siehe Tabelle 30) und für alle klinisch manifesten Frakturen zusammengenommen von ca. 36 % (siehe Tabelle 29) berichtet. Daten zur absoluten Größe der Therapieeffekte (absolute Risikoreduktion) konnten lediglich für die klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen extrahiert werden (siehe Tabelle 32). Hier wurden absolute Risikoreduktionen um 1 % berichtet, was einer NNT um 100 entspricht.

In allen für das Teilziel 1b analysierten Studien war eine diagnostizierte erniedrigte Knochendichte Kriterium für den Einschluss von Probanden in die Studien. Es lässt sich somit keine Aussage ableiten, wie treffsicher frakturgefährdete Personen anhand des Kriteriums „erniedrigte Knochendichte“ erkannt werden können. Bereits 1994 wurde festgehalten, dass eine Knochendichtemessung allein kein geeignetes Screeninginstrument zur Erkennung von frakturgefährdeten Personen sei – ihre schlechte Sensitivität bedinge, dass der größte Teil der Zielklientel nicht aufgefunden werde [4] und damit auch keiner Therapie zugeführt werden könne. Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass das Frakturrisiko von einer Reihe weiterer, von der Knochendichte unabhängiger Risikofaktoren bestimmt wird (vergl. auch Hintergrund, Abschnitt Frakturrisiko, S. 3). Geht es um Therapieentscheidungen, wird in neueren Leitlinien (z. B. NOF [327], DVO 2006 [328], Aktualisierung der DVO-Leitlinie 2009 zur Kommentierung veröffentlicht) vor allem auf das multifaktoriell bedingte absolute Frakturrisiko eines Individuums rekurriert, nicht mehr auf das durch das Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors (niedrige Knochendichte) bedingte relative Risiko. In letzter Konsequenz würde dies voraussetzen, dass die Wirksamkeit von Behandlungen auch dann gewährleistet ist, wenn keine erniedrigte Knochendichte vorliegt. Hierzu sind die

Studienergebnisse – wie auch die Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung zeigen – allerdings widersprüchlich [329]. Einen Kompromiss wählen solche Risikobewertungsstrategien, in denen zunächst eine Einschätzung des Frakturrisikos anhand klinischer Parameter vorgenommen wird und, falls das Risiko eine vordefinierte (diagnostische) Interventionsschwelle überschreitet, die Knochendichtemessung angeschlossen wird. Übersteigt das solchermaßen ermittelte Gesamtrisiko wiederum eine vordefinierte Interventionsschwelle, wird die Therapieindikation gestellt. Die Festschreibung von Interventionssschwellen wird dabei einerseits klinisch, andererseits in zunehmendem Maße auch ökonomisch bestimmt [330,331].

Zur Operationalisierung der Risikoschätzung wurde eine Reihe von Algorithmen, unter Einbeziehung von klinischen Risikofaktoren und Knochendichtemessungen entwickelt. Am bekanntesten ist wohl das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX-Modell) der WHO [332]. In Deutschland werden vom Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie, dem DVO, ein Algorithmus für die Indikationsstellung zur Basisdiagnostik und ein anschließender Algorithmus für die Bestimmung der Therapieindikation vorgeschlagen [328].

Das FRAX-Modell wurde auf der Grundlage von 9 prospektiven Kohortenstudien aus Nordamerika, Europa, Asien und Australien entwickelt und anhand der Daten von 11 weiteren Studien aus ähnlichen geografischen Regionen validiert [333]. In das mathematische Prognosemodell eingebracht wurden metaanalytisch ermittelte Gewichtungsfaktoren für frakturrelevante Risikofaktoren sowie epidemiologische Fraktur- und Mortalitätsdaten aus der jeweils interessierenden Region. Im endgültigen Modell finden 11 Einfluss- bzw. Risikofaktoren Berücksichtigung: Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Frakturanamnese, Hüftfrakturanamnese der Eltern, Raucherstatus, Glukokortikoideinnahme, Erkrankung an rheumatoider Arthritis und Hinweise auf das Vorliegen einer sekundären Osteoporose (Typ-1-Diabetes, Osteogenesis imperfecta bei Erwachsenen, unbehandelte Hyperthyreose, Hypogonadismus oder vorzeitige Menopause [< 45 Jahre], chronische Fehl- oder Unterernährung, chronische Lebererkrankungen). Die Messung der Knochendichte mittels DXA am Schenkelhals oder an der Gesamthüfte ist fakultativer Bestandteil des Modells. Nach dem Algorithmus wird das 10-Jahres-Risiko für osteoporosetypische Frakturen (Hüft-, klinisch manifeste Wirbelkörper-, Oberarm- oder Unterarmfrakturen) oder das isolierte Hüftfrakturrisiko berechnet [332]. Algorithmen auf der Basis von regionalspezifischen epidemiologischen Daten liegen inzwischen für 18 Länder (darunter die USA mit 4 getrennten Algorithmen für die am häufigsten vertretenen Ethnizitäten) vor [334]. Obwohl das FRAX-Modell erst 2008 publiziert wurde, werden zu dem bisherigen Einsatz bereits kritische Anmerkungen publiziert. Auf die Notwendigkeit der weiteren regionalen Adaptation weist eine australische Fall-Kontroll-Studie hin. Nach dieser könnte die Vorhersage des absoluten Risikos anhand eines auf der Basis australischer Daten erstellten Nomogramms der Vorhersage von FRAX-UK und FRAX-US überlegen sein – obwohl im Nomogramm im Rahmen dieser Studie weniger Risikofaktoren berücksichtigt wurden als in den FRAX-

Modellen. Die Autoren zogen diese Schlussfolgerung insbesondere für Männer [335]. Eine Auswertung der SOF-Kohorte fand für FRAX keine besseren Vorhersagewerte als für simple Kombinationen aus Knochendichte und Alter oder aus Knochendichte und BMI [336]. Andere Autoren halten das Instrument noch nicht für differenziert genug und empfehlen die Integration weiterer Parameter wie z. B. Knochenumbauparameter [337].

Der DVO entwirft auf der Basis einer Modellrechnung ebenfalls eine Vorgehensweise zur Bestimmung des Gesamtfrakturrisikos. In das Modell eingebracht werden Daten zum Zusammenhang zwischen klinischen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, prävalenten Wirbelkörperfrakturen, Knochendichte) und dem Auftreten von Frakturen (Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen, Gesamtfrakturrisiko, klinisch manifeste Frakturen) aus prospektiven Kohortenstudien. Ausgehend vom Risiko einer 70-jährigen Frau mit durchschnittlicher Knochendichte und unbekanntem Vorfrakturstatus wird das 10-Jahres-Frakturrisiko durch Aufmultiplikation der relativen Risiken der vorliegenden Risikofaktoren errechnet. Die so ermittelten absoluten Risiken für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen werden, angesichts mangelnder Daten für andere Frakturtypen, zu einem Gesamtfrakturrisiko aufaddiert. Weitere Risikofaktoren wie periphere niedrigtraumatische Frakturen in der Anamnese, Hüftfrakturanamnese der Eltern, Nikotinkonsum, multiple Stürze, Immobilität und Untergewicht werden zunächst nicht berücksichtigt. Eine Basisdiagnostik (inklusive Knochendichtemessung) wird ab einem 10-Jahres-Gesamtfrakturrisiko von 20 % empfohlen. Diese Schwelle wurde arbiträr festgelegt, um nicht zu weit von den Empfehlungen der mit relativen Risiken argumentierenden Vorgängerleitlinie von 2003 abzuweichen. Im Gegensatz zum FRAX-Algorithmus werden keine individuellen Risiken berechnet, sondern es werden klinische Szenarien skizziert, in denen die 20 %-Schwelle überschritten wird. Zur Stellung der Indikation für eine medikamentöse Therapie wird ein absolutes 10-Jahres-Frakturrisiko von 30 % zugrundegelegt, welches sich aus der Risikofaktorkonstellation und dem Ergebnis der Knochendichtemessung ableiten lässt. Hier gehen auch, außer dem Untergewicht, die oben nicht berücksichtigten Risikofaktoren mit einem Faktor von 1,5 bis 2,0 in die Abschätzung ein. Auch dieser Grenzwert wurde arbiträr anhand des „Standardfalls“ einer 70-jährigen Frau mit einem T-Score von -2,5 an LWS oder Gesamtfemur festgelegt; diese Konstellation entspricht dem Risiko, das auch bestimmend für die alte Osteoporosedefintion der WHO war [328].

In der wissenschaftlichen Literatur wurden keine Validierungsstudien oder auch Anwendungserfahrungen mit dem DVO-Algorithmus gefunden, sodass anzunehmen ist, dass die Vorgehensweise bisher nicht systematisch evaluiert wurde. Eine Nutzenbewertung der beiden angeführten Algorithmen im Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen (Frakturen, Frakturfolgen, Lebensqualität, Mortalität) und im Vergleich zu anderen Modalitäten der Indikationsstellung würde Studien wie unter Teilziel 1a spezifiziert erfordern.

Für den vorliegenden Bericht bleibt festzuhalten, dass auf der Grundlage der gesichteten Studien eine Aussage zum potenziellen prinzipiellen Nutzen einer Knochendichtemessung gemacht werden kann. Zum Kontext, in den eine Messung eingebettet werden sollte, um

einen optimalen Nutzen zu erzielen, kann im Rahmen dieses Berichts keine Aussage gemacht werden.

Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten

Eine aktuelle systematische Literaturrecherche der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health aus dem Jahr 2010 [338], die den Nutzen einer Knochendichtemessung für postmenopausale Frauen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersuchte, konnte mangels Identifikation relevanter Studien keine Aussagen zur interessierenden Fragestellung des vorliegenden Berichts treffen. Aufgrund fehlender Darstellung von Details zu Ein- und Ausschlusskriterien ist unklar, ob durch diese Arbeitsgruppe eine zu Teilziel 1a des vorliegenden Berichts vergleichbare Zielpopulation addressiert worden ist. Eine Erklärung für die fehlende Berücksichtigung der in die vorliegende Nutzenbewertung für Teilziel 1a eingeschlossenen Studien könnte darin bestehen, dass diese nicht explizit postmenopausale Frauen einschlossen. Diese systematische Literaturrecherche bestätigt die vorliegende (Teil-)Bewertung dennoch insofern, als auch hier der Nutzen einer Knochendichtemessung unklar bleibt, weil keine ergebnissicheren Studien identifiziert werden konnten.

Auch für die anderen Teilziele zeigt sich, dass der Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung mit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte problematisch ist, insbesondere weil im vorliegenden Bericht eine sehr spezifische Gruppe – Personen ohne osteoporosetypische Vorfrakturen – adressiert wird. Nur wenige Literaturübersichten trennen klar zwischen Personen mit und ohne vorbestehende Vorfrakturen. Dies wurde in 3 aktuellen Cochrane Reviews aus dem Jahr 2008 gefunden – diese untersuchten jeweils verschiedene Wirkstoffe zur primären und sekundären Prävention: Alendronat [339], Risedronat [340] und Etidronat [341]. Zu Etidronat konnten keine Studien für die vorliegende Bewertung eingeschlossen werden. Auch bei diesen systematischen Übersichtsarbeiten wurden, wie im vorliegenden Bericht, Studien mit einer Rate von vorbestehenden Frakturen bis zu 20 % der Primärprävention zugeordnet. Insgesamt beschrieben diese 3 Übersichtsarbeiten keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte hinsichtlich klinisch manifester Frakturen bei Populationen mit maximal 20 % vorbestehenden Frakturen, wobei stratifizierte Auswertungen nach Knochendichte nicht beschrieben wurden. Allerdings lassen sich die Ergebnisse dieser Reviews nur eingeschränkt mit den Ergebnissen aus Teilziel 1b des vorliegenden Berichts vergleichen. So wurden in die Cochrane Reviews im Gegensatz zum vorliegenden Bericht, Studien mit einer Studiendauer von mindestens einem Jahr eingeschlossen; im vorliegenden Bericht waren es mindestens 2 Jahre. Außerdem wurden Studien, in denen der Anteil der Personen mit Vorfrakturen über 20 % lag, auch dann der sekundären Prävention zugeordnet, wenn die Ergebnisse nach Vorfrakturstatus getrennt berichtet wurden. Im vorliegenden Bericht hingegen wurden solche getrennt berichteten Daten von Personen ohne Vorfrakturen als Aussagen zur

„Primärprävention“ eingeschlossen (McClung 2001 in [340]). Auf diese Weise wurden voneinander abweichende Datenpools für die Bewertungen der Cochrane-Autoren und des IQWiG herangezogen.

Ein weiterer Cochrane Review aus dem Jahr 2009 [290] widmete sich dem Einsatz von Bisphosphonaten bei Personen mit Mukoviszidose. Für diese Übersichtsarbeit sollten RCTs sowohl an Kindern als auch an Erwachsenen eingeschlossen werden. Neben Vollpublikationen wurden auch Abstracts akzeptiert. Nur 5 Studien konnten in diese Übersichtsarbeit eingeschlossen werden, von denen auch eine Studie (Chapman 2009 [154]) in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wurde. Studien an Kindern wurden von Conwell et al. 2009 nicht gefunden (siehe hierzu auch die Würdigung der Stellungnahmen in Abschnitt 6.1.2). Für Frakturen kommen Conwell et al. trotz einer anderen Datenbasis zu keinem anderen Ergebnis als der vorliegende Bericht – alle Studien lieferten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Lebensqualität wurde in keiner der Studien untersucht. Weiterhin beschreiben Conwell et al. 2009, dass 2 Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse nach bereits 6 Monaten abgebrochen werden mussten (Boyle et al. 2005 [342], Harworth et al. 2001 [343]). Boyle et al. 2005 untersuchten Zolendronat und die Daten lagen Conwell et al. 2009 nur in Abstractform vor. Harworth et al. 2001 untersuchte Pamidronat, was in Deutschland allerdings für die Behandlung der Osteoporose nicht zugelassen ist. Zu Boyle et al. 2005 beschrieben die Autoren von Conwell et al. 2009, dass 3 Personen sehr starke muskoskelettale Schmerzen erlitten hatten und 2 weitere Personen gar notfallmäßig versorgt werden mussten. Die Symptome seien 6 bis 8 Stunden nach der Infusion von Zolendronat aufgetreten und hätten sich mit starken Brust- und Rückenschmerzen angekündigt. Ein Patient mit schweren muskoskelettalen Schmerzen erlitt außerdem hohes Fieber. Die meisten schweren Symptome seien nach 48 bis 72 Stunden abgeklungen und ein Patient habe für eine weitere Woche Gelenkschmerzen verspürt.

Die systematische Übersichtsarbeit von Graat-Verboom et al. 2009 [344] untersuchte unter anderem die Frage nach den Effekten einer Behandlung der Osteoporose bei COPD-Patienten. Diese Übersichtsarbeit bestätigt die vorliegende Bewertung insofern, als auch Graat-Verboom et al. keine RCTs hierzu gefunden haben – das einzige Studiendesign, das den Einschluss-kriterien entsprochen hätte.

Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte in Teilziel 3 werden für die Ultraschalltechnologien durch Ergebnisse von systematischen Reviews bestätigt. Risikoscores wurden mit einem anderen Ziel entwickelt, nämlich dem der Optimierung ihrer Sensitivität als Screening-instrument („Vortest“). Andere systematische Übersichtsarbeiten wurden deshalb mit der Zielsetzung, der Optimierung der Sensitivität erstellt, und richten ihr Augenmerk nicht auf die Ergebniskonstellationen aus, die sich aus der für den vorliegenden Bericht definierten Mindestanforderung ergeben [318].

Die Ergebnisse für Teilziel 4 werden durch die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von Johnell et al. [27] über 12 prospektive Kohortenstudien gestützt. Allerdings unterschieden sich auch hier die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien (z. B. durch den Einschluss von nicht kaukasischen Studienpopulationen), sodass die Studienpools nicht identisch sind.

NICE Guidance

Ein aktuelles Papier mit einer vergleichbaren Indikationsstellung für Osteoporosediagnostik und -behandlung ist die im Juni 2008 publizierte NICE Guidance [345]. Die Empfehlungen dieser Leitlinie basieren auf systematischen Übersichten mit Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Therapiestudien. Kontext für die NICE Guidance ist das opportunistische Osteoporosescreening, anlässlich von Arztbesuchen wegen anderer Indikationen. Die Guidance empfiehlt die Behandlung zur Primärprävention von Frakturen (hier: Prävention von Erstfrakturen) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (T-Score ≤ -2,5, gemessen per DXA an der Hüftregion und / oder LWS) unter folgenden Bedingungen: erstens, Frauen über 70 Jahre mit einem unabhängigen klinischen Risikofaktor für Frakturen[4] oder einem Indikator für eine niedrige Knochendichte[5], zweitens Frauen zwischen 65 und 69 Jahren mit einem unabhängigen klinischen Risikofaktor für Frakturen und drittens postmenopausale Frauen unter 65 Jahren mit wenigstens einem unabhängigen klinischen Risikofaktor und zusätzlich mindestens einem Risikoindikator für niedrige Knochendichte. Die Rationale für diese Empfehlungen beruht nicht ausschließlich auf Daten zur Nutzenbewertung, wie es für die Empfehlungen des vorliegenden Berichts der Fall ist. Die Empfehlungen der NICE Guidance beeinhalten auch Überlegungen zur Kosteneffektivität. So gingen in das durchgeführte ökonomische Modell auch Annahmen zu weiteren Risikofaktoren von osteoporosetypischen Frakturen ein. Darüber hinaus werden Empfehlungen zu weiteren Behandlungsoptionen gegeben, deren Gegenüberstellung nicht Ziel des vorliegenden Berichts war.

Über die Nichtbehandlung von Frauen mit Osteopenie entschied ein Expertenkomitee aus 2 Gründen. Erstens sei 2002 in dem „Scope“ für die der Guidance zugrunde liegenden Bewertung festgelegt worden, dass die Prävention von osteoporosetypischen Frakturen bewertet werden solle und dies sei von dem Komitee so verstanden worden, dass es sich um Frakturen aufgrund von Osteoporose und nicht aufgrund von Osteopenie handele. Außerdem seien einige der untersuchten Substanzen für Osteopenie nicht zugelassen.

Es bestehen allerdings noch weitere entscheidende Unterschiede zwischen der Evidenzgrundlage für die NICE Guidance [346] und der vorliegenden Bewertung. Als Grundlage für die NICE-Empfehlungen wurde eine systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte

[4] Im Kontext der NICE Guidance: Hüftfrakturen bei den Eltern, mehr als 4 Einheiten Alkohol/Tag, rheumatoide Arthritis.
[5] Im Kontext der NICE Guidance: BMD < 22 kg/m^2, ankylosierende Spondylitis, Morbus Crohn, längerfristige, krankheitsbedingte Immobilität, unbehandelte vorzeitige Menopause.

Therapiestudien zu 16 möglichen Interventionen erstellt, wobei die Studienergebnisse ohne Rücksicht auf Ausgangsknochendichte und Vorfrakturstatus der Studienpopulationen zusammengefasst wurden. Dies führte auch dazu, dass in der NICE Guidance positive Empfehlungen zu Substanzen abgegeben werden, für die im vorliegenden IQWiG-Bericht keine Studien an Populationen ohne Vorfrakturen aufgefunden wurden. Ziel des vorliegenden IQWiG-Berichts war allerdings nicht, eine Empfehlung hinsichtlich verschiedener Substanzen abzuleiten, sondern den Nutzen der Knochendichtemessung zu bewerten. Hierzu gehört die Prüfung, ob als osteoporosegefährdet identifizierte Personen von einer Behandlung profitieren können (siehe Teilziel 1b). Ein weiterer Unterschied ist, dass in den zugrunde liegenden Übersichtsarbeiten auch Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen als primäre Zielgröße für die Übersichtsarbeiten gewertet wurden.

Die Tatsache, dass Personen mit bestehenden Vorfrakturen ein deutlich erhöhtes Risiko für Folgefrakturen aufweisen und dass Wirksamkeit auf die häufiger vorkommenden radiologisch nachweisbaren Wirbelkörperfrakturen leichter nachweisbar ist als die auf seltener vorkommenden, nicht vertebralen Frakturen bzw. Hüftfrakturen, erklärt wahrscheinlich, warum die von NICE durchgeführten Meta-Analysen für die genannten Behandlungsoptionen zu statistisch signifikanten Ergebnissen kamen.

Medizinische Notwendigkeit

Die Abnahme der Knochendichte ist ein natürlicher Verlauf, der mit Zunahme des Lebensalters einhergeht. Einen Krankheitswert erhält die Osteoporose, wenn Frakturen auftreten – erst dann wird die Osteoporose für die betreffende Person spürbar [14,15]. Die Frakturen sind dadurch gekennzeichnet, dass keine großen Kräfte auf den Knochen wirken müssen, damit dieser bricht [3]. Hinsichtlich der Frage nach der Relevanz der Osteoporose ist zu bedenken, dass aufgrund der demografischen Entwicklung, der ansteigenden Lebenserwartung und damit Zunahme des Anteils älterer Menschen in der Gesellschaft ein Anstieg der Prävalenz und auch der Inzidenz der primären Osteoporose in Zukunft zu erwarten ist.

Zum Begriff der medizinischen Notwendigkeit sei hier zunächst auf einen Absatz der Allgemeinen Methoden 3.0 des IQWiG [112] verwiesen:

> „Nach § 27 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern.
>
> Dies impliziert zunächst einmal zentrale Aspekte des Nutzens, die unter die Oberbegriffe „Mortalität“, „Morbidität“ und „Lebensqualität“ fallen. Der Begriff der Notwendigkeit geht allerdings über den Begriff des Nutzens hinaus. Der Nachweis des Nutzens ist demnach eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für den Nachweis der Notwendigkeit. Demzufolge kann eine Maßnahme ohne belegten Nutzen nicht als notwendig bezeichnet werden.“

Zum Nutzen oder Schaden der Knochendichtemessung bei Personen ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen kann aufgrund fehlender ergebnissicherer Studien keine direkte Aussage abgeleitet werden. Auf Basis von einigen wenigen Therapiestudien, die Ergebnisse zu Personen ohne Vorfrakturen berichten, kann allerdings ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung für postmenopausale Frauen abgeleitet werden, sofern sie zuvor durch einen Befund per zentraler DXA identifiziert und gemäß der WHO-Definition als osteoporotisch (T-Score ≤ -2,5) eingestuft wurden. Für Frauen mit einem T-Score > -2,5 konnte dieser Hinweis nicht abgeleitet werden. Auch das Schadenspotenzial der DXA selbst (d. h. ohne die daraus folgende Konsequenz), wie bspw. Strahlenbelastung oder unklar kommunizierte Befunde, ist auf Basis der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht beurteilbar. Unter Berücksichtigung aller Aspekte ist damit die erforderliche Voraussetzung, d. h. der Nachweis eines Nutzens, für die medizinische Notwendigkeit der Anwendung bei dieser Personengruppe nur bedingt gegeben. Eine medizinische Notwendigkeit der Knochendichtemessung bei Populationen mit sekundären Osteoporoseformen ist nicht beurteilbar, da zur Untersuchung des Nutzens der Knochendichtemessung keine Studien vorlagen.

Für den Nutzen einer Behandlung, deren Indikation über ein anderes Verfahren als die zentrale DXA gestellt wurde, kann keine Aussage über einen Beleg oder Hinweis abgeleitet werden. Ebendies gilt für den Einsatz einer Knochendichtemessung zum Therapiemonitoring. Für Männer zeigten sich Belege für einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Risiko von klinisch manifesten Frakturen. Dieser statistische Zusammenhang wurde ebenfalls aus Studien abgeleitet, die die zentrale DXA zur Knochendichtemessung einsetzten. Für sekundäre Osteoporoseformen können aufgrund der Studienlage auch hierzu keine Aussagen getroffen werden.

Um die medizinische Notwendigkeit in Gänze beurteilen zu können, müssen auch andere Aspekte in Betracht gezogen werden. Weder in den Studien noch in aktuellen Leitlinien wird der Knochendichtebefund alleine herangezogen, um eine Indikation für die Behandlung zu stellen; er ist immer in den Kontext einer Risikofaktorkonstellation eingebettet. Diese Risikofaktorkonstellationen sind nicht untersucht bzw. evaluiert. Risikoscores versuchen, diese Faktoren in unterschiedlichen Konstellationen zu erheben. Die Umsetzung und die Einbindung der Knochendichtemessung in spezifische Screeningkonzepte war nicht Gegenstand der vorliegenden Fragestellung (siehe hierzu auch oben den Abschnitt zum Einsatzkontext der Knochendichtemessung).

Zusammenfassend liefert der vorliegende Bericht mit dem Hinweis auf den Nutzen der Knochendichtemessung für postmenopausale Frauen ohne vorbestehende osteoporosetypische Vorfrakturen die notwendige aber nicht hinreichende Vorraussetzung für die medizinische Notwendigkeit der Osteodensitometrie.

6.1 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Es werden nur solche Argumente und Themenkomplexe aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt, welche berichtsspezifisch sind. Die in den eingereichten Stellungnahmen angesprochenen Themenkomplexe werden in den nachfolgenden Abschnitten adressiert.

Alle Änderungen, die sich u. a. aufgrund der Anhörung ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 adressiert.

In den Stellungnahmen wurden neben Aspekten, die Gegenstand der Anhörung zum Vorbericht waren, auch Aspekte zur Methodik beschrieben. Die Methodik war allerdings bereits Gegenstand der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan [347] und zum Amendment [348]. Aus diesem Grund werden Anmerkungen zu Selektionskriterien bezüglich Studientypen, Beobachtungsdauern oder gewählten Endpunkten an dieser Stelle nicht gewürdigt.

6.1.1 Allgemeine Aspekte

Im Zusammenhang mit Teilziel 1a und 2 wurde in einer Stellungnahme das IQWiG um eine Äußerung dazu gebeten, wie Studien konzipiert sein sollten, um Fragen für den deutschen Versorgungskontext beantworten zu können. Hierzu ist anzumerken, dass das Studiendesign nicht vom deutschen Versorgungskontext abhängt, sondern eine generelle Frage des Nutzens ist. Hierzu ist auf den vorliegenden Bericht selbst zu verweisen, in dem die Studiendesigns beschrieben wurden, die für die Fragestellungen der jeweiligen Teilziele benötigt werden oder benötigt worden wären.

Es wurde in einer Stellungnahme auf die DVO-Leitlinie bzw. deren aktualisierten Entwurf von 2009 [349] hingewiesen. Die Nennung konkreter Aspekte für den vorliegenden Bericht blieb aus. Für den Abschlussbericht wurde das Vorgehen des DVO zur Ermittlung des absoluten Risikos beschrieben (siehe hierzu Abschnitt Einsatzkontext der Knochendichtemessung).

6.1.2 Population

Eine Stellungnahme kritisierte, dass hinsichtlich der sekundären Osteoporoseformen ausschließlich Studien an Erwachsenen in die vorliegende Bewertung eingeschlossen wurden. Es wurde das Beispiel der Mukoviszidose herangezogen und darauf verwiesen, dass hiervon hauptsächlich Kinder betroffen seien und daher auch Studien hätten eingeschlossen werden sollen, die solche Kinder untersuchen. Dies ist ein Argument von prinzipieller Bedeutung, sodass im Folgenden hierauf eingegangen wird. Einer der ausschlaggebenden Gründe, keine Studien an Kindern in die vorliegende Bewertung einzubeziehen – unabhängig davon, welche Grunderkrankung bei ihnen zu einer Osteoporose führen kann – ist, dass die Nutzenbewertung von Arzneimitteln des IQWiG im Rahmen der Zulassung erfolgt [112]. Keines der zur

Behandlung einer erniedrigten Knochendichte zugelassenen Medikamente ist auch für Kinder zugelassen. In die vorliegende Bewertung wurden zwar auch Behandlungsmöglichkeiten einbezogen, die keiner Zulassung bedürfen, wie bewegungsbezogene Behandlungen oder Nahrungsergänzungsmittel, allerdings wurden auch hierzu keine Studien an Kindern identifiziert. Auch die entsprechende Stellungnahme nannte solche Studien nicht.

Da in der Stellungnahme explizit die Erkrankung der Mukoviszidose genannt wurde, wird an dieser Stelle ausführlich auf die Pathophysiologie der Knochendichteveränderungen bei Kindern mit Mukoviszidose eingegangen. Hierdurch wird eine weitere Unsicherheit deutlich, die das Vorgehen in der vorliegenden Bewertung stützt. Verminderungen des Knochenmineralgehalts bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurden zuerst 1979 in 2 unabhängigen Studien beschrieben (nach [350]). Seitdem wurde diese Beobachtung in über 50 Untersuchungen bestätigt, wobei das Ausmaß der Problematik mit der Durchführung multipler Querschnittstudien etwa zu Beginn der 1990er-Jahre deutlich wurde. Diese Studien zeigten auch, dass Veränderungen der Knochendichte mit den gefürchteten Frakturkomplikationen vorwiegend postpubertäre und erwachsene Mukoviszidosepatientinnen und -patienten betreffen. Bei Kindern mit Mukoviszidose, die gut ernährt und (noch) von keiner Einschränkung der Lungenfunktion betroffen sind, waren dagegen in der Mehrzahl der Studien keine Veränderungen des Knochenmineralgehalts im Vergleich zu nicht erkrankten Kindern nachweisbar [351]. Auch in den älteren Altersgruppen war eine Assoziation der Knochenerkrankungen mit der Schwere der pulmonalen Einschränkungen und dem Ernährungszustand zu beobachten. So wurden bei Patienten mit schwer eingeschränkter Lungenfunktion (FEV1 < 30 %) nicht nur T- bzw. Z-Scores von < -2,0 beobachtet, sondern auch eine hohe Rate kyphotischer Wirbelsäulenveränderungen und von Frakturen der langen Röhrenknochen, Rippen und Wirbelkörper. Diese Beobachtungen führten zu der Schlussfolgerung, dass die Knochenveränderungen bei Mukoviszidose wohl nicht im kausalen Zusammenhang mit dem „Mukosviszidosegen“ (CFTR-Mutation) stehen, sondern Folge der multiplen Krankheitskomplikationen sind [350]. Nach Aris et al. 2005 [350] gehören hierzu:

- Die exokrine Pankreasinsuffizienz, die, trotz Enzymsubstitution, zur Malabsorption und damit zu einer Mangelernährung mit konsekutiv niedrigem BMI führen kann. Auch die Aufnahme der Vitamine D und K sowie die Kalziumaufnahme können von der Malabsorption betroffen sein.

- Eine zum Diabetes mellitus führende endokrine Pankreasinsuffizienz ist bei Nichtmukoviszidosepatienten mit einer verminderten Knochendichte assoziiert. Da 10 % der Mukoviszidosepatienten im Krankheitsverlauf einen Diabetes mellitus entwickeln, wird auch darin ein Risikofaktor für eine erniedrigte Knochendichte gesehen.

- Körperliche Inaktivität, insbesondere fehlende gewichttragende Betätigung, bei Mukoviszidosepatienten oft durch die eingeschränkte Lungenfunktion bedingt, gilt generell als Risikofaktor für eine niedrige Knochendichte.

- Hypogonadismus, niedriger Sexualhormonspiegel und verzögerte Pubertät werden ebenfalls als Risikofaktoren für die Entwicklung einer niedrigen Knochendichte diskutiert; allerdings ist auch hier die Literaturlage nicht konsistent.

- Zurzeit intensiv untersucht wird der Einfluss von chronischen Entzündungszuständen auf die Knochendichte. So wurde in Querschnittstudien ein positiver Zusammenhang zwischen hohen Serumkonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen und Knochenresorptionsparametern gefunden, ein negativer Zusammenhang dagegen mit dem „Knochenbildungsmarker“ Osteokalzin.

- Wie auch bei Nichtmukoviszidosepatienten wirken sich Behandlungen mit Glukokortikoiden (zur Entzündungshemmung) und Immunsuppressiva (zur Verhinderung eine Abstoßungsreaktion nach Lungentransplantation) negativ auf die Knochendichte aus.

- Zusammenfassend wird festgestellt, dass vor allem das simultane Auftreten von Malabsorption, Kortikoidbehandlung, körperlicher Inaktivität, schwerem Krankheitsverlauf und Hypogonadismus die Analyse des unabhängigen Einflusses jedes einzelnen Parameters erschwert.

Der Literatur ist also zu entnehmen, dass Kinder getrennt von Erwachsenen betrachtet werden müssen. Für das Vorgehen der vorliegenden Bewertung ist somit, erstens, der Zulassungsstatus von Arzneimitteln anzuführen und zweitens die Tatsache, dass scheinbar erst ältere Personen, also Erwachsene, mit Mukoviszidose von Frakturen betroffen sind. Dies wird vermutlich der Grund dafür sein, dass bisher keine Studien an Kindern veröffentlicht wurden, die die übrigen Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllen. So beruhen auch alle Empfehlungen für Kinder des in der Stellungnahme zitierten „Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group“ [351] auf Expertenmeinungen oder klinischen Erfahrungen von anerkannten Behörden.

Dass es Studien primär zu Erwachsenen mit Mukoviszidose gibt, zeigt neben der vorliegenden Bewertung im Rahmen von Teilziel 1b auch eine systematische Übersichtsarbeit von Conwell et al. 2009 [290], welche ein Update von Brenckmann et al. 2001 [352] darstellt (siehe hierzu auch den Abschnitt „Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten“). In diese systematische Übersichtsarbeit wären laut Einschlusskriterium sowohl Studien an Erwachsenen als auch an Kindern eingeschlossen worden. Es wurden 5 Studien eingeschlossen, allerdings wurden auch hier von den Autoren keine Studien an Kindern mit Mukoviszidose gefunden. Von den 5 Studien wurde die Studie Chapman 2009 [154] auch in die vorliegende Bewertung aufgenommen. Des Weiteren fanden sich darunter 2 Studien, deren Beobachtunsgsdauer für die vorliegende Bewertung zu kurz

war [343,353], lediglich in Abstractform vorlag [342] oder die Frakurdaten keinem Erhebungszeitpunkt zugeordnet werden konnten [354] (siehe auch „Würdigung der Stellungnahmen“ zu Aris et al. 2000). Die Stellungnahme bezog sich auf die systematische Übersichtsarbeit und traf die Aussage, der Erfolg einer Bisphosphonattherapie sei belegbar. Hierbei bezog sie sich allerdings auf den Endpunkt „Knochendichte“, was Conwell et al. 2009 auch zu entnehmen ist. Für Frakturen kommen Conwell et al. trotz einer anderen Datenbasis zu keinem anderen Ergebnis als der vorliegende Bericht – alle Studien lieferten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Geplante Subgruppenanalysen zu Kindern konnten aufgrund der fehlenden Studien nicht durchgeführt werden.

In der nachfolgenden Übersicht sind die Arbeiten zu Kindern / Jugendlichen dargestellt, die von dieser Stellungnahme zitiert wurden. Allerdings trafen auch andere Ausschlussgründe zu. Diese sind jeweils für Teilziel 1b und Teilziel 4 aufgeführt, weil sich die Aussagen der Stellungnahme auf diese beiden Teilziele bezogen.

Referenz	**Begründung für den Ausschluss von Teilziel 1b und Teilziel 4**
Bianchi et al. 2006 [355]	Teilziel 1b: Kein RCT – erfüllt nicht den Studientyp (IN4) Teilziel 4: Keine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturhäufigkeiten (SO2) Beide Teilziele: keine Daten zu Frakturendpunkten
Caldeira et al. 2008 [356]	Teilziel 1b und Teilziel 4: Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (IN4 bzw. SO2); keine Daten zu Frakturen
Conway et al. 2000 [357]	Teilziel 1b und Teilziel 4: Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (IN4 bzw. SO2); keine Daten zu Frakturendpunkten
Conway et al. 2007 [351]	Teilziel 1b und Teilziel 4: Konsensuspapier – erfüllt nicht den Studientyp (IN4, SO2)
Haworth et al. 1999 [358]	Teilziel 1b und Teilziel 4: Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (IN4 bzw. SO2)
Henderson et al. 1994 [359]	Teilziel 1b: Kein RCT – erfüllt nicht den Studientyp (IN4) Teilziel 4: Keine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturhäufigkeiten (SO2)
Kerem et al. 2005 [360]	Teilziel 1b und Teilziel 4: Konsensuspapier – erfüllt nicht den Studientyp (IN4, SO2)
King et al. 2005 [361]	Teilziel 1b und Teilziel 4: Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (IN4 bzw. SO2)
Sermet-Gaudelaus et al. 2007 [362]	Teilziel 1b und Teilziel 4: Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (IN4 bzw. SO2)

6.1.3 Suchstrategie und Studienselektion

Zu Teilziel 1b wurden Arbeiten mit der Begründung zitiert, sie hätten die Endpunkte Frakturhäufigkeit und Mortalität untersucht, aber aufgrund zu geringer Power habe dies nicht zu statistisch signifikanten Ergebnissen geführt. Diese Arbeiten sind im Folgenden dargestellt:

Referenz	**Begründungen für den Umgang im Rahmen der vorliegenden Bewertung**
Aris et al. 2000 [354]	Pamidronat ist zur Behandlung der Osteoporose nicht zugelassen (IN2).
Aris et al. 2004 [353]	Diese Arbeit wurde im Titel- / Abstractscreening der Erstrecherche aufgrund der Angabe im Abstract zur Beobachtungsdauer von einem 1 Jahr ausgeschlossen (siehe Selektionskriterium der vorliegenden Bewertung IN5). Die Stellungnahme beschrieb allerdings, dass Frakturdaten auch nach 2 Jahren berichtet wurden. Dies wurde geprüft. Es wird im Methodenteil der Vollpublikation tatsächlich beschrieben, dass das ursprüngliche Studienprotokoll auf 2 Jahre angelegt war, aber nur wenige Personen sich für diese Studiendauer zur Teilnahme bereit erklärt hatten und somit das Protokoll entsprechend überarbeitet worden war. Es wurde den Studienteilnehmern allerdings angeboten auch nach 18 und 24 Monaten noch teilzunehmen. Es wurden 53 Personen in die Studie eingeschlossen, von denen 24 (45 %) 2 Jahre lang teilnahmen. Zu den berichteten Frakturen fehlte in der Publikationen die Angabe zu welchem Zeitpunkt diese erhoben wurden (12 oder 24 Monate). Dies führte dazu, dass der Ausschlussgrund IN5 beibehalten wurde. Selbst unter der Annahme, die Frakturen seien nach 24 Monaten erhoben worden, lag die Ausfallrate bei 55 %, sodass die Ergebnisse nicht in die vorliegende Bewertung hätten einfließen können (siehe Abschnitt 4.4.2).
Chapman et al. 2008 [154]	Diese Studie wurde über die im Vorbericht angekündigte 2. Nachrecherche des IQWiG identifiziert und eingeschlossen.
Papaioannou et al. 2009 [363]	Beobachtungsdauer ist 1 Jahr – erfüllt nicht die Einschlusskriterien bzgl. der Beobachtungsdauer (IN5)

Außerdem wurde von denselben Stellungnehmenden auf die Suchstrategie zu Teilziel 4 eingegangen. Sie hätten über eine Suche in MEDLINE weitere Literaturstellen identifiziert, die offenbar nicht von der für den vorliegenden Bericht eingesetzten Recherchestrategie gefunden worden seien. Eine Liste mit Literatur wurde der Stellungnahme angefügt und vom IQWiG überprüft. In den nachfolgenden Übersichten finden sich diese Literaturstellen mit der jeweiligen Begründung für den Ausschluss für Teilziel 4. Diese wurden aber alle spätestens über die bereits im Vorbericht angekündigte Nachrecherche für den Abschlussbericht identifiziert.

Referenz	Begründung für den Ausschluss für Teilziel 4* bzw. Kommentar
Aris et al. 1998 [364]	Andere Fragestellung: Knochendichtemessung erfolgt nach Eintreten der Fraktur (keine Prognosefragestellung).
Aris et al. 2004 [353]	RCT – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (zu Teilziel 1b siehe Übersicht oben.)
Bianchi et al. 2006 [355]	Keine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturhäufigkeiten (SO2).
Brenckmann et al. 2001 [352]	Systematische Übersichtsarbeit – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). Die Kritik der Stellungnahme war, dass keine der Studien der Referenzliste in Teilziel 4 eingeschlossen worden sei. Die Referenzliste wurde für den Vorbericht nicht gescreent. Allerdings stellt die Arbeit von Conwell et al. 2009 [290], die über die 2. Nachrecherche idenifiziert wurde, eine Aktualisierung von Brenckmann et al. 2001 dar. Die Referenzliste von Conwell et al. 2009 wurde für den Abschlussbericht gescreent (siehe Abschnitt 6.1.4 und Anhang H). Es konnten hierüber keine über die bibliografische Literaturrecherche hinausgehenden Studien gefunden werden, welche die Selektionskriterien des vorliegenden Berichts erfüllen. Siehe hierzu außerdem in der Diskussion (Kapitel 6) den Absatz zum „Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten“.
Brenckmann et al. 2003 [365]	Keine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturhäufigkeiten (SO2).
Buntain et al. 2004 [366]	Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (Teilziel 3: andere Fragestellung. Es wurde kein Vergleich der DXA mit einem Indextest vorgenommen.)
Caldeira et al. 2008 [356]	Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (Teilziel 3: andere Fragestellung. Es wurde kein Vergleich der DXA mit einem Indextest vorgenommen.)
Conway et al. 2004 [367]	Keine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturhäufigkeiten (SO2).
Elkin et al. 2001 [368]	Querschnittsstudie – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (Teilziel 3: andere Fragestellung. Es wurde kein Vergleich der DXA mit einem Indextest vorgenommen).
Flohr et al. 2002 [193]	Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (Teilziel 3: Einschluss in die Bewertung, siehe Abschnitt 8.3.)
Haworth et al. 1999 [358]	Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (Teilziel 3: Zielgrößen nicht erfüllt [V5], siehe Anhang G.)
Harworth et al. 2001 [343]	RCT – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (Teilziel 1b: Beobachtungsdauer ist 1 Jahr - erfüllt nicht die Beobachtungsdauer [IN5] und Pamidronat ist in Deutschland nicht zugelassen zur Behandlung einer Osteoporose [IN2].)
Henderson et al. 1994 [359]	Keine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturhäufigkeiten (SO2).
Rossini et al. 2007 [369]	Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (Teilziel 3: Zielgrößen nicht erfüllt [V5], siehe Anhang G.)

Referenz	Begründung für den Ausschluss für Teilziel 4* bzw. Kommentar
Sermet-Gaudelus et al. 2006 [362]	Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (SO2) (Teilziel 3: andere Fragestellung. Es wurde kein Vergleich der DXA mit einem Indextest vorgenommen.)
Stephenson et al. 2006 [370]	Querschnittstudie – erfüllt nicht den Studientyp (SO2), siehe Anhang G. (Teilziel 3: andere Fragestellung. Es wurde kein Vergleich der DXA mit einem Indextest vorgenommen.)
Papaioannou et al. 2008 [363]	RCT – erfüllt nicht den Studientyp (SO2). (Für Teilziel 1b siehe Übersicht oben.)
* Sofern ein Ausschlussgrund für Teilziel 4 einen Einschlussgrund für ein anderes Teilziel impliziert, wurde auch dieser zusätzlich geprüft und in der vorliegenden Übersicht in Klammern dokumentiert.	

Die Stellungnahme zitierte keine Arbeit, die vom IQWiG übersehen wurde bzw. nicht über die systematische Recherche identifiziert wurde. Nur eine Arbeit, die über ein externes Review des Vorberichts genannt wurde, wurde nicht über die Recherche gefunden. Aus diesem Grund wird für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass die eingesetzte Recherchestrategie adäquat für die Fragestellung war.

Laut dieser Stellungnahme sollten auch Konsensuspapiere eingeschlossen werden, da für die Patientengruppe mit Mukoviszidose keine Studien mit ausreichender Power zur Messung der Frakturhäufigkeit und Mortalität vorlägen. Hierzu wurden die folgenden 3 Arbeiten zitiert:

Referenz	Begründung für den Ausschluss
Aris et al. 2005 [350]	Gilt für alle 3 Referenzen: Konsensuspapiere – erfüllen für keines der Teilziele den Studientyp (DN4, IN4, TM4, V4, SO2).
Conway et al. 2007 [351]	
Kerem et al. 2005 [360]	

Insgesamt ergaben sich hieraus keine Änderungen für die vorliegende Bewertung.

6.1.4 Ergebnisse zu Teilziel 1b

In einer Stellungnahme wurde die Aussage getroffen, der Erfolg einer Bisphosphonattherapie bei Mukoviszidosepatienten sei belegbar; sie verwies dabei auf eine systematische Übersichtsarbeit von Conwell et al. 2009 [290]. Hierauf wurde bereits oben (siehe Kapitel 6 zum „Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten“) ausführlich eingegangen und gleichzeitig die Anmerkung der Stellungnahme gewürdigt.

Es wurde darauf verwiesen, dass die Knochendichtemessung Mukoviszidosepatienten und -patientinnen nicht vorenthalten werden dürfe, da sonst auf der einen Seite Übertherapie und auf der anderen Seite Unter- bzw. Nichtversorgung von Patienten die Folge sein könne. Die

DXA werde gut toleriert, und es sei nicht hinnehmbar, erst auf eine Fraktur zu warten. Das Ergebnis des vorliegenden Berichts kann diese Aussagen weder stützen noch widerlegen, denn es wurden keine Studien identifiziert, die Informationen hierzu liefern könnten.

In einer weiteren Stellungnahme wurde hinterfragt, weshalb im Vorbericht bspw. nicht auf die Gefahr einer Kiefernekrose bei parenteral verabreichten Bisphosphonaten hingewiesen wurde oder keine Aussagen zu unerwünschten Ereignissen von Parathormonpräparaten beschrieben wurden. Im vorliegenden Bericht wurden alle Daten zu unerwünschten Ereignissen dargestellt, die in den eingeschlossenen Studienpublikationen beschrieben waren. Zu den in der Stellungnahme genannten Aspekten fanden sich keine Informationen. Diese Thematik wurde explizit bereits in die Diskussion des Vorberichts aufgenommen (siehe im vorliegenden Bericht Kapitel 6 zu Teilziel 1b, „unerwünschte Ereignisse“). Der Grund dafür, dass die vorliegende Bewertung keine Angaben zu Kiefernekrosen enthält, ist dort zu entnehmen. Eine Bewertung von unerwünschten Ereignissen unter Parathormongabe findet sich in der vorliegenden Bewertung nicht, da zu diesen Präparaten keine Studien in den vorliegenden Bericht aufgenommen werden konnten.

In dieser Stellungnahme wurde auch die Zusammenfassung der Ergebnisse zu Teilziel 1b zitiert:

> „Dies gilt ***[bezogen auf das Zitat in der 6. Anmerkung]*** hinsichtlich klinisch manifester Frakturen (ausgenommen Schädel-, Gesichts- und Wirbelkörperfrakturen), Hüftfrakturen und klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen. Mit Ausnahme der klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen zeigte sich zudem eine Wechselwirkung zwischen Knochendichte und Therapieeffekt.“

Hier seien im ersten Satz des Zitats die klinisch manifesten Wirbelfrakturen einmal aus- und einmal eingeschlossen. Tatsächlich ist diese Aussage folgendermaßen zu verstehen: Im ersten Fall gilt die Aussage für mehrere Frakturarten, zwischen denen in der entsprechenden Analyse nicht unterschieden wurde, in der aber bestimmte Frakturarten explizit nicht enthalten waren. Die Aussage im zweiten Teil des Satzes gilt ausschließlich für diese beiden Frakturarten. Dies sprachlich zusammenzufassen, würde auch eine inhaltliche Änderung bedeuten. Aus diesem Grund wurde die Formulierung so belassen. Außerdem wurde darum gebeten, im zweiten Satz des Zitats auch zu erklären, bei welchen anderen Frakturen außer der klinischen Wirbelfraktur eine Wechselwirkung vorlag bzw. welche Richtung der Wechselwirkung sich zwischen Knochendichte und Therapieeffekt zeigte. Hier scheint ein Missverständnis vorzuliegen. Aus dem ersten Satz geht hervor, welche Frakturarten hier gemeint sind. Auf die Wechselwirkung wird im vorliegenden Bericht bereits im Ergebnisteil und auch in der Diskussion ausführlich eingegangen.

Eine letzte zu diesem Unterpunkt zu würdigende Anmerkung bezog sich auf das Ergebnis der vorliegenden Bewertung, dass sich für postmenopausale Frauen ab einem T-Score < -2,5 ein Nutzen einer Behandlung ableiten ließ. Das könne auf keinen Fall heißen, dass ab einem

solchen T-Score auf jeden Fall behandelt werden müsse. Der Trennwert ergibt sich allerdings aus den Studien, die eine Interaktion zwischen erniedrigter Knochendichte und Therapieeffekt zeigten. Es muss allerdings beachtet werden, dass für den vorliegenden Bericht ausschließlich der Nutzen der Knochendichtemessung bewertet werden sollte. In der Praxis wird die individuelle Therapieentscheidung nicht alleine aufgrund der gemessenen Knochendichte getroffen. Das Ergebnis des vorliegenden Berichts besagt ausschließlich, dass die Knochendichtemessung per zentraler DXA zu einem Nutzen für postmenopausale Frauen führen kann (siehe hierzu auch den entsprechenden Abschnitt zum „Einsatzkontext der Knochendichtemessung“).

Zusammenfassend ergaben sich für dieses Teilziel keine Konsequenzen aus den Stellungnahmen.

6.1.5 Ergebnisse zu Teilziel 2

Eine Stellungnahme schlug vor, die Aussage zu Teilziel 2 zu modifizieren. Zur Verlaufsbeobachtung bzw. zur Einschätzung, ob eine Therapie im Sinne einer Steigerung der Knochendichte wirkt, müsse eine Knochendichtemessung durchgeführt werden. So könnten frühzeitig Warnhinweise auf einen fehlenden Therapieerfolg erkannt werden und die Compliance von Patienten gesichert werden. Eine solche Modifikation der Aussage des vorliegenden Berichts sei den Studien zu entnehmen und werde der „tatsächlichen Situation“ gerechter. Hierzu ist zu sagen, dass keine Studien vorlagen, die ein Therapiemonitoring für Frakturendpunkte untersuchten und die Selektionskriterien der vorliegenden Bewertung erfüllten. Die Aussage, die Informationen für einen Nutzen eines Therapiemonitorings seien den vorliegenden Studien zu entnehmen, beruht eher auf Plausibilitätsannahmen, was für die Ableitung eines Nutzens nicht ausreicht. Hierfür ist der Nachweis von Kausalität notwendig [112]. Zu betonen an dieser Stelle ist, dass die Aussage des vorliegenden Berichts nicht lautet, ein Therapiemonitoring habe keinen Nutzen, sondern dass der Nutzen aufgrund fehlender Studien unklar ist. Siehe hierzu die Diskussion (Kapitel 6) zum Absatz „Teilziel 2: Therapiemonitoring“ ab S. 491 (insbesondere den Absatz hinsichtlich der Arbeit von Watts et al. 2009 [315]).

Eine Konsequenz für den Abschlussbericht ergab sich hierdurch nicht.

6.1.6 Ergebnisse zu Teilziel 4

Es wurde hinterfragt, weshalb die Ergebnisse des Vorberichts zu Frauen mit primärer Osteoporose nicht auf Personen mit Mukoviszidose übertragen worden seien. Aus den Stellungnahmen ging nicht eindeutig hervor, ob sich diese Aussage nur auf Teilziel 4 oder auch auf Teilziel 1b bezog. Die nachfolgende Würdigung ist hiervon aber unabhängig. Aufgrund des Krankheitsverlaufs bei Mukoviszidose würde es hier schon zu einem früheren Zeitpunkt zu Knochenumbildungen kommen. Die Stellungnahme verwies auf die Begründung dafür, dass ausschließlich Studien an Personen kaukasischer Herkunft eingeschlossen worden

seien – auch Personen mit Mukoviszidose gehörten zu dieser Population. Dies ist zwar richtig, aber im vorliegenden Bericht (bereits im Vorbericht) wurde im Hintergrund auch beschrieben, dass bei sekundären Osteoporosen unklar ist, welcher Anteil „eines erhöhten Frakturrisikos auf die verminderte Knochendichte zurückzuführen ist“. Daher muss für diese Population gesondert untersucht werden, ob auch sie einen Nutzen von einer Knochendichtemessung hat, da auch sie in der Folge von einer auf die Knochendichte ausgerichteten Therapie profitieren könnte (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.2). Wie außerdem bereits in Abschnitt 4.1.3 beschrieben, haben Riggs et al. 1990 [94] gezeigt, dass Veränderungen der Knochendichte sich nicht konsistent auf eine proportionale Änderung des Frakturrisikos auswirken. In der Stellungnahme wurde außerdem eine Arbeit zitiert, deren Schlussfolgerungen diese Argumentation unterstützten. So beschreiben Aris et al. 1998 [364] retrospektiv eine Kohorte, der Anhaltpunkte dafür zu entnehmen sind, dass sich die T-Scores von Mukoviszidosepatienten mit Frakturen von solchen ohne Frakturen nicht unterscheiden.

Des Weiteren wurde hinterfragt, ob es tatsächlich keine „zuverlässigen Studien“ gebe, die „die rasche Verminderung der Knochendichte mit z. T. erheblichem Frakturrisiko nachweisen“ würden. Hierbei wurden beispielhaft verschiedene Ursachen für eine sekundäre Osteoporose genannt – Glukokortikoid- oder Aromatasehemmertherapie oder auch Personen nach Organtransplantation. Unabhängig davon, ob ergebnissichere Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Risiko für eine sekundäre Osteoporose existieren, bleibt festzuhalten, dass dies nicht Fragestellung des vorliegenden Berichts ist. Der Auftrag an das IQWiG war zu untersuchen, ob diese Personen aufgrund der erniedrigten Knochendichte vermehrt Frakturen erleiden.

Hieraus ergaben sich keine Konsequenzen für den Abschlussbericht.

Eine Stellungnahme fragte, ob der Beleg für bzw. einen Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko für Männer jeden Alters gelte, da dies in dem vorliegenden Bericht nicht explizit in den Schlussfolgerungen benannt worden sei. Die Formulierung wurde dahingehend angepasst, dass diese Aussage für ältere Männer gilt. Eine einheitliche Altersgrenze ergab sich aus den eingeschlossenen Studien jedoch nicht. In 2 von 3 Studien wurde das Alter als Einschlusskriterium formuliert (MrOS und Rotterdamstudie). MrOS schloss Männer ab 65 Jahren ein, für die Rotterdamstudie waren es Männer ab 55 Jahren.

Hieraus ergaben sich entsprechende redaktionelle Anpassungen für den Abschlussbericht.

6.1.7 Kommentare zum Fazit

Eine Stellungnahme regte an, „die Osteodensitometrie bei Verdacht auf sekundäre Osteoporose bzw. Osteopenie infolge einer Mukoviszidose als zweckmäßiges und notwendiges diagnostisches Verfahren zu bewerten“. Hierzu ist anzumerken, dass keine

Studien eingeschlossen wurden, die eine solche Aussage rechtfertigen würden. Darüber hinaus spricht das IQWiG solche Bewertungen nicht aus.

Hieraus ergaben sich keine Konsequenzen für den Abschlussbericht.

7 Fazit

Die Kernfrage des vorliegenden Berichts war, ob Frauen oder Männer mit primärer oder sekundärer Osteoporose, aber ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen von einer Versorgungsstrategie mit Diagnostik einer erniedrigten Knochendichte bzw. eines erhöhten Frakturrisikos und Behandlung im Vergleich zu einer Versorgungsstrategie ohne Knochendichtemessung bzw. Erhebung des Frakturrisikos profitieren. Mangels ergebnissicherer Studien kann keine direkte Aussage zum Nutzen oder zum Schaden einer Versorgungsstrategie mit Knochendichtemessung abgeleitet werden.

Es liegt jedoch ein Hinweis auf einen Nutzen der Knochendichtemessung für postmenopausale Frauen ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen vor, bei denen die Knochendichte mittels zentraler DXA-Messung bestimmt wird. Dieser Hinweis leitet sich aus dem Nachweis einer Wechselwirkung zwischen Knochendichte und Therapieeffekten ab. Dieser Nachweis beruht maßgeblich auf den Ergebnissen einer Studie.

Für einzelne Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Osteoporose ohne Frakturmanifestation bestehen Hinweise auf einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen beruhen jedoch auf Auswertungen, in die auch Frauen mit Vorfrakturen eingeschlossen wurden.

Der Nutzen sowie der Schaden eines Therapiemonitorings mithilfe einer Knochendichtemessung bleiben mangels Studien unklar und sind somit nicht belegt.

Es fand sich keine gleichwertige Alternative zur Erhebung der Knochendichte bzw. des Frakturrisikos, die als Ersatz zur zentralen DXA-Messung eingesetzt werden kann.

Für ältere Männer mit Verdacht auf eine primäre Osteoporose existiert ein Beleg für einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko. Für Risikogruppen für sekundäre Osteoporoseformen liegt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen solchen Zusammenhang vor. Daraus kann nicht geschlossen werden, dass solch ein Zusammehang nicht besteht.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Teilziel 1 (Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose)

Teilziel 1a

APOSS

Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. Osteoporos Int 2009; 21(4): 561-568.

Campbell MK, Torgerson DJ, Thomas RE, McClure JD, Reid DM. Direct disclosure of bone density results to patients: effect on knowledge of osteoporosis risk and anxiety level. Osteoporos Int 1998; 8(6): 584-590.

Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Randomized trial of osteoporosis screening: use of hormone replacement therapy and quality-of-life results. Arch Intern Med 1997; 157(18): 2121-2125.

Barr 2005

Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, Seymour DG, Reid DM. Screening elderly women for risk of future fractures: participation rates and impact on incidence of falls and fractures. Calcif Tissue Int 2005; 76(4): 243-248.

Teilziel 1b

Alexandersen 2001

Reginster JY, Bufalino L, Christiansen C, Devogelaer JP, Gennari C, Riis BJ et al. Design for an ipriflavone multicenter European fracture study. Calcif Tissue Int 1997; 61(Suppl 1): S28-S32.

Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(11): 1482-1488.

Boonen 2009

Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. J Bone Miner Res 2009; 24(4): 719-725.

Chapman 2009

Chapman I, Greville H, Ebeling PR, King SJ, Kotsimbos T, Nugent P et al. Intravenous zoledronate improves bone density in adults with cystic fibrosis (CF). Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70(6): 838-846.

ECKO

Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J et al.Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. PLoS Med 2008; 5(10): e196

Cheung AM. Evaluation of the clinical use of vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia: ECKO protocol 2001 [Online]. 2001 [Zugriff am 12.05.2010]. URL: http://ukpmc.ac.uk/picrender.cgi?artid=1683340&blobname=pmed.0050196.sd001.pdf.

Cheung AM. Evaluation of the clinical use of vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (the ECKO trial): research protocol; CIHR renewal 2004; ECKO extension protocol 2005 [Online]. 2005 [Zugriff am 12.05.2010]. URL: http://ukpmc.ac.uk/picrender.cgi?artid=1683340&blobname=pmed.0050196.sd002.pdf

FIT

Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int 1993; 3(Suppl 3): S29-S39.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture interventional trial. JAMA 1998; 280(24): 2077-2082.

Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the fracture intervention trial. Mayo Clin Proc 2005; 80(3): 343-349.

Ryder KM, Cummings SR, Palermo L, Satterfield S, Bauer DC, Feldstein AC et al. Does a history of non-vertebral fracture identify women without osteoporosis for treatment? J Gen Intern Med 2008; 23(8): 1177-1181.

Korpelainen 2004

Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, Väänänen K, Korpelainen J. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention. Osteoporos Int 2006; 17(1): 109-118.

Liberman 1995

Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333(22): 1437-1443.

Meunier PJ. Oral alendronate increases bone mineral density and reduces vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporosis. Br J Rheumatol 1997; 36(Suppl 1): 15-19.

McClung 2001

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001; 344(5): 333-340.

MORE

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999; 282(7): 637-645.

Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(8): 3609-3617.

Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone 2003; 33(4): 522-532.

Johnell O, Cauley JA, Kulkarni PM, Wong M, Stock JL. Raloxifene reduces risk of vertebral fractures in postmenopausal women regardless of prior hormone therapy. J Fam Pract 2004; 53(10): 789-796.

Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. Bone 2003; 33(3): 293-300.

Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. Osteoporos Int 2002; 13(11): 907-913.

Overgaard 1992

Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. BMJ 1992; 305(6853): 556-561.

Reginster 1998

Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacovelli G et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998; 129(1): 1-8.

Ringe 1998

Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. Osteoporos Int 1998; 8(1): 47-52.

Sebert 1995

Sebert JL, Richard P, Mennecier I, Bisset JP, Loeb G. Monofluorophosphate increases lumbar bone density in osteopenic patients: a double-masked randomized study. Osteoporos Int 1995; 5(2): 108-114.

Silverman 2008

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, De Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2008; 23(12): 1923-1934.

Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, Menegoci JC, De Villiers TJ, Kin Yuen C et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. Menopause 2009; 16(6): 1109-1115.

TROPOS

Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14(Suppl 3): S66-S76.

Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5): 2816-2822.

8.2 Teilziel 2 (Therapiemonitoring)

Es wurden keine Studien eingeschlossen

8.3 Teilziel 3 (Stellenwert alternativer Verfahren im Vergleich zur DXA)

Ayers 2000

Ayers M, Prince M, Ahmadi S, Baran DT. Reconciling quantitative ultrasound of the calcaneus with X-ray-based measurements of the central skeleton. J Bone Miner Res 2000; 15(9): 1850-1855.

Bachmann 2002

Bachman DM, Crewson PE, Lewis RS. Comparison of heel ultrasound and finger DXA to central DXA in the detection of osteoporosis. Implications for patient management. J Clin Densitom 2002; 5(2): 131-141.

Börger 2003

Börger U. Untersuchungen mittels quantitativen Ultraschall (QUS) im Vergleich zur planaren Osteodensitometrie (DXA) bei sekundärer Osteoporose [Dissertation]. Göttingen: Universität; 2004.

Boonen 2005

Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. Osteoporos Int 2005; 16(1): 93-100.

Boyanov 2002

Boyanov M, Temelkova N, Popivanov P. Diagnostic value of the ultrasound screening for osteoporosis in postmenopausal women [Bulgarisch]. Akush Ginekol (Sofiia) 2002; 41(4): 17-22.

Boyanov 2005

Boyanov M. Forearm single X-ray absorptiometry in the identification of postmenopausal women with osteoporosis at the hip and spine: a correlation study. J Clin Densitom 2005; 8(4): 423-429.

Cadarette 1999

Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM. Validation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. Osteoporos Int 1999; 10(1): 85-90.

Cadarette 2000

Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. CMAJ 2000; 162(9): 1289-1294.

Cadarette 2001

Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, McIsaac WJ, Joseph L, Brown JP. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. JAMA 2001; 286(1): 57-63.

Cadarette 2004

Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L, Culbert A, Zarifa G et al. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. Osteoporos Int 2004; 15(5): 361-366.

Cass 2006

Cass AR, Shepherd AJ, Carlson CA. Osteoporosis risk assessment and ethnicity: validation and comparison of 2 clinical risk stratification instruments. J Gen Intern Med 2006; 21(6): 630-635.

Cook 2005

Cook RB, Collins D, Tucker J, Zioupos P. Comparison of questionnaire and quantitative ultrasound techniques as screening tools for DXA. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1565-1575.

Damilakis 2001

Damilakis J, Perisinakis K, Gourtsoyiannis N. Imaging ultrasonometry of the calcaneus: optimum T-score thresholds for the identification of osteoporotic subjects. Calcif Tissue Int 2001; 68(4): 219-224.

Dane 2008

Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual-energy X-ray absorptiometry in pre- and postmenopausal women. Climacteric 2008; 11(4): 296-303.

Delialioğlu 2009

Delialioglu SU, Kaya K, Ozisler Z, Ozel S. Performance of risk assessment indices for the prediction of postmenopausal osteoporosis [Türkisch]. Osteoporoz Dünyasindan 2009; 15(1): 21-25.

De Klerk 2009

De Klerk G, Van der Velde D, Van der Palen J, Van Bergeijk L, Hegeman JH. The usefulness of dual energy X-ray and laser absorptiometry of the calcaneus versus dual energy X-ray absorptiometry of hip and spine in diagnosing manifest osteoporosis. Arch Orthop Trauma Surg 2009; 129(2): 251-257.

Diaz-Guerra 2006

Diaz-Guerra GM, Gil-Fraguas L, Jodar E, Meneu JC, Garcia E, Gomez MA et al. Quantitative ultrasound of the calcaneus in long-term liver or cardiac transplantation patients. J Clin Densitom 2006; 9(4): 469-474.

Diez-Perez 2003

Diez-Perez A, Marin F, Vila J, Abizanda M, Cervera A, Carbonell C et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Densitom 2003; 6(3): 237-245.

Dubois 2001

Dubois EF, Van den Bergh JP, Smals AG, Van de Meerendonk CW, Zwinderman AH, Schweitzer DH. Comparison of quantitative ultrasound parameters with dual energy X-ray absorptiometry in pre- and postmenopausal women. Neth J Med 2001; 58(2): 62-70.

Erdogan 2009

Erdogan O, Incki KK, Benlidayi ME, Seydaoglu G, Kelekci S. Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. Geriatr Gerontol Int 2009; 9(2): 155-164.

Falgarone 2004

Falgarone G, Porcher R, Duche A, Kolta S, Dougados M, Roux C. Discrimination of osteoporotic patients with quantitative ultrasound using imaging or non-imaging device. Joint Bone Spine 2004; 71(5): 419-423.

Flohr 2002

Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. Eur J Endocrinol 2002; 146(4): 531-536.

Forogh 2005

Forogh B, Ghasemzadeh A, Salimzadeh A. Comparison of bone mineral density measured by dual X-ray, axial dual-energy photon X-ray absorptiometry and laser absorptiometry of calcaneus. Iranian Journal of Medical Sciences 2005; 30(1): 34-37.

Gasser 2005

Gasser KM, Mueller C, Zwahlen M, Kaufmann M, Fuchs G, Perrelet R et al. Osteoporosis case finding in the general practice: phalangeal radiographic absorptiometry with and without risk factors for osteoporosis to select postmenopausal women eligible for lumbar spine and hip densitometry. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1353-1362.

Gnudi 2005

Gnudi S, Sitta E. Clinical risk factor evaluation to defer postmenopausal women from bone mineral density measurement: an Italian study. J Clin Densitom 2005; 8(2): 199-205.

Goemaere 1999

Goemaere S, Zegels B, Toye K, Cremer S, Demuynck R, Daems M et al. Limited clinical utility of a self-evaluating risk assessment scale for postmenopausal osteoporosis: lack of predictive value of lifestyle-related factors. Calcif Tissue Int 1999; 65(5): 354-358.

Goemaere 2002

Goemaere S, Zmierczak H, Van Pottelbergh I, Kaufman JM. Ability of peripheral bone assessments to predict areal bone mineral density at hip in community-dwelling elderly men. J Clin Densitom 2002; 5(3): 219-228.

Gourlay 2005

Gourlay ML, Miller WC, Richy F, Garrett JM, Hanson LC, Reginster JY. Performance of osteoporosis risk assessment tools in postmenopausal women aged 45-64 years. Osteoporos Int 2005; 16(8): 921-927.

Richy F, Gourlay M, Ross PD, Sen SS, Radican L, De Ceulaer F et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. QJM 2004; 97(1): 39-46.

Sedrine WB, Devogelaer JP, Kaufman JM, Goemaere S, Depresseux G, Zegels B et al. Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in a sample of white women from Belgium. Bone 2001; 29(4): 374-380.

Gourlay 2008

Gourlay ML, Powers JM, Lui L, Ensrud KE. Clinical performance of osteoporosis risk assessment tools in women aged 67 years and older. Osteoporos Int 2008; 19(8): 1175-1183.

Hansen 2009

Hansen SJ, Nielsen MMF, Ryg J, Wraae K, Andersen M, Brixen K. Radiographic absorptiometry as a screening tool in male osteoporosis: results from the Odense Androgen Study. Acta Radiol 2009; 50(6): 658-663.

Hamidi 2008

Hamidi Z, Sedaghat M, Hejri SM, Larijani B. Defining cut-off values for the diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women by quantitative ultrasonography of the phalanx. Gynecol Endocrinol 2008; 24(10): 546-548.

Haretharson 2001

Haretharson A, Indriethason OS, Sigurethsson G. Calcaneal ultrasound as a screening test for osteoporosis [Isländisch]. Laeknabladid 2001; 87(11): 881-886.

Haugeberg 2002

Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. Ann Rheum Dis 2002; 61(12): 1085-1089.

Hermann 2005

Hermann WH. Stellenwert der Knochendichtemessverfahren Dual-X-ray-Absorptiometrie (DXA) und quantitativer Ultraschall (QUS) bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern [Dissertation]. Wettenberg: VVB Laufersweiler Verlag; 2005.

Jahnsen 1999

Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Ultrasound measurements of calcaneus for estimation of skeletal status in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1999; 34(8): 790-797.

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

Jansen 2003

Jansen TL, Aarts MH, Zanen S, Bruyn GA. Risk assessment for osteoporosis by quantitative ultrasound of the heel in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5): 599-604.

Javaid 2001

Javaid MK, McCrudden PR, Taylor P, Petley GW, Stroud M, Fine DR et al. Comparison of calcaneal ultrasound and DXA to assess the risk of corticosteroid-induced osteoporosis: a cross-sectional study. Osteoporos Int 2001; 12(9): 788-793.

Karkucak 2008

Karkucak M, Capkin E, Kerimoglu S, Serdaroglu M, Topbas M, Yildiz H et al. Performance of simple calculated osteoporosis risk estimation in a sample of women with suspected osteoporosis in the Turkish population. Rheumatol Int 2008; 28(9): 825-830.

Klemetti 1994

Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. Scand J Dent Res 1994; 102(1): 68-72.

Langton 2000

Langton CM, Langton DK. Comparison of bone mineral density and quantitative ultrasound of the calcaneus: site-matched correlation and discrimination of axial BMD status. Br J Radiol 2000; 73(865): 31-35.

Larijani 2005

Larijani B, Dabbaghmanesh MH, Aghakhani S, Sedaghat M, Hamidi Z, Rahimi E. Correlation of quantitative heel ultrasonography with central dual-energy X-ray absorptiometric bone mineral density in postmenopausal women. J Ultrasound Med 2005; 24(7): 941-946.

Lippuner 2000

Lippuner K, Fuchs G, Ruetsche AG, Perrelet R, Casez JP, Neto I. How well do radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound predict osteoporosis at spine or hip? A cost-effectiveness analysis. J Clin Densitom 2000; 3(3): 241-249.

Lydick 1998

Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. Am J Manag Care 1998; 4(1): 37-48.

Machado 2008

Machado P, Da Silva JAP. Performance of decision algorithms for the identification of low bone mineral density in Portuguese postmenopausal women. Acta Reumatol 2008; 33(3): 314-328.

Machado 2009

Machado P, Coutinho M, Da Silva JA. Selecting men for bone densitometry: performance of osteoporosis risk assessment tools in Portuguese men. Osteoporos Int 02.09.2009 [Epub ahead of print].

Macia Pareja 2003

Macia Pareja C, Serralta Davia I, Cervera Deval JA, Mayoral Azofra E. Bone mass measurement by ultrasound: predictive and diagnostic value in osteoporosis [Spanisch]. Rehabilitacion 2003; 37(1): 17-21.

Mack-Shipman 2004

Mack-Shipman LR, O'Grady DM, Erickson JM, Walker CW, Moore TE, Burkman TW et al. Heel ultrasonography is not a good screening tool for bone loss after kidney and pancreas transplantation. Clin Transplant 2004; 18(5): 613-618.

Maggio 1996

Maggio D, Agostinelli D, Simonelli G, Camilli L, Ubaldi E, Luchetti M et al. Radiogrammetry vs dexa in the diagnosis of senile osteoporosis. Italian Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism 1996; 10(1): 15-18.

Martinez-Aguilá 2007

Martinez-Aguilá D, Gomez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narvaez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. Journal of Rheumatology 2007; 34(6): 1307-1312.

Martini 2004

Martini G, Valenti R, Gennari L, Salvadori S, Galli B, Nuti R. Dual X-ray and laser absorptiometry of the calcaneus: comparison with quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry. J Clin Densitom 2004; 7(3): 349-354.

Mauck 2005

Mauck KF, Cuddihy M, Atkinson EJ, Melton LJ III. Use of clinical prediction rules in detecting osteoporosis in a population-based sample of postmenopausal women. Arch Intern Med 2005; 165(5): 530-536.

Michaëlsson 1996

Michaëlsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. Osteoporos Int 1996; 6(2): 120-126.

Mondry 2001

Mondry A, Hetzel GR, Willers R, Feldkamp J, Grabensee B. Quantitative heel ultrasound in assessment of bone structure in renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 2001; 37(5): 932-937.

Naganathan 1999

Naganathan V, March L, Hunter D, Pocock NA, Markovey J, Sambrook PN. Quantitative heel ultrasound as a predictor for osteoporosis. Med J Aust 1999; 171(6): 297-300.

Nairus 2000

Nairus J, Ahmadi S, Baker S, Baran D. Quantitative ultrasound: an indicator of osteoporosis in perimenopausal women. J Clin Densitom 2000; 3(2): 141-147.

Nguyen 2004

Nguyen TV, Center JR, Pocock NA, Eisman JA. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2004; 15(1): 49-55.

Nolla 2001

Nolla JM, Fiter J, Gomez-Vaquero C, Alegre JJ, Valverde J, Roig-Escofet D. Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry. Ann Rheum Dis 2001; 60(8): 799-801.

Omodei 2008

Omodei U, Benussi C, Ramazzotto F, Feller M, Gambacciani M. Risk identification of osteoporosis in postmenopausal women by a simple algorithm based on ultrasound densitometry and body mass index. J Clin Densitom 2008; 11(3): 412-416.

OSTEODENT

Devlin H, Allen PD, Graham J, Jacobs R, Karayianni K, Lindh C et al. Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway to diagnosis. Bone 2007; 40(4): 835-842.

Horner K, Karayianni K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R et al. The mandibular cortex on radiographs as a tool for osteoporosis risk assessment: the OSTEODENT Project. J Clin Densitom 2007; 10(2): 138-146.

Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R et al. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): the OSTEODENT project. Bone 2007; 40(1): 223-229.

Lindh C, Petersson A, Rohlin M. Assessment of the trabecular pattern before endosseous implant treatment: diagnostic outcome of periapical radiography in the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82(3): 335-343.

Verheij JG, Geraets WG, Van der Stelt PF, Horner K, Lindh C, Nicopoulou-Karayianni K et al. Prediction of osteoporosis with dental radiographs and age. Dentomaxillofac Radiol 2009; 38(7): 431-437.

Pajouhi 2005

Pajouhi M, Mahdavi-Mazdeh M, Larijani B, Soltani A, Sedaghat M, Hamidi Z. Assessment of bone structure in renal transplant recipients: comparison of phalangeal qualitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry. Transplant Proc 2005; 37(7): 3112-3115.

Pearson 2003

Pearson D, Masud T, Sahota O, Earnshaw S, Hosking D. A comparison of calcaneal dual-energy X-ray absorptiometry and calcaneal ultrasound for predicting the diagnosis of osteoporosis from hip and spine bone densitometry. J Clin Densitom 2003; 6(4): 345-351.

Pfister 2003

Pfister AK, Starcher V, Welch C. The use of calcaneal quantitative ultrasound for determining bone mass of the hip. W V Med J 2003; 99(2): 71-73.

Pouillès 2001

Pouillès JM, Tremollieres FA, Martinez S, Delsol M, Ribot C. Ability of peripheral DXA measurements of the forearm to predict low axial bone mineral density at menopause. Osteoporos Int 2001; 12(1): 71-76.

Richy 2004a

Richy F, Deceulaer F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2004; 79(11): 1402-1408.

Rosenthall 1997

Rosenthall L. Selective supplementation of calcaneal ultrasound densitometry with dual-energy x-ray absorptiometry of the spine and femur for population screening. Can Assoc Radiol J 1997; 48(1): 38-41.

Rud 2005

Rud B, Jensen JEB, Mosekilde L, Nielsen SP, Hilden J, Abrahamsen B. Performance of four clinical screening tools to select peri- and early postmenopausal women for dual X-ray absorptiometry. Osteoporos Int 2005; 16(7): 764-772.

Russell 2001

Russell AS, Morrison RT. An assessment of the new "SCORE" index as a predictor of osteoporosis in women. Scand J Rheumatol 2001; 30(1): 35-39.

Salaffi 2005

Salaffi F, Silveri F, Stancati A, Grassi W. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. Clin Rheumatol 2005; 24(3): 203-211.

Salimzadeh 2005

Salimzadeh A, Forough B, Olia B, Sharghi S, Alishiri GH, Ghasemzadeh A. The cut-off point of dual energy X-ray and laser (DXL) of calcaneus osteoporosis diagnosis in postmenopausal women. Iranian Journal of Radiation Research 2005; 3(2): 69-72.

Salminen 2005

Salminen H, Saaf M, Ringertz H, Strender LE. Bone mineral density measurement in the calcaneus with DXL: comparison with hip and spine measurements in a cross-sectional study of an elderly female population. Osteoporos Int 2005; 16(5): 541-551.

Sedrine 2002

Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, Kvasz A, Micheletti MC, Gelas B et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. Gynecol Endocrinol 2002; 16(3): 245-250.

Shepherd 2007

Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. Ann Fam Med 2007; 5(6): 540-546.

Sim 2000

Sim MF, Stone M, Johansen A, Evans W. Cost effectiveness analysis of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective pre-screen in a group of women with low trauma Colles' fractures. Technol Health Care 2000; 8(5): 277-284.

Sim 2005

Sim MF, Stone MD, Phillips CJ, Cheung WY, Johansen A, Vasishta S et al. Cost effectiveness analysis of using quantitative ultrasound as a selective pre-screen for bone densitometry. Technol Health Care 2005; 13(2): 75-85.

Taal 2003[6]

Taal MW, Cassidy MJ, Pearson D, Green D, Masud T. Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual-energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1917-1921.

Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1922-1928.

Taal MW, Roe S, Masud T, Green D, Porter C, Cassidy MJ. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2003; 63(3): 1116-1120.

Trimpou 2009

Trimpou P, Bosaeus I, Bengtsson BA, Landin-Wilhelmsen K. High correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up. Eur J Radiol 2010; 73(2): 360-364.

Tuna 2008

Tuna H, Birtane M, Ekuklu G, Cermik F, Tuna F, Kokino S. Does quantitative tibial ultrasound predict low bone mineral density defined by dual energy X-ray absorptiometry? Yonsei Med J 2008; 49(3): 436-442.

[6] Diese Studie wurde auch für Teilziel 4, Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose, eingeschlossen. Sie wird deshalb entsprechend auch unter Teilziel 4 (siehe unten) unten aufgeführt.

Turk 2007

Turk N, Kastelan D, Cukovic-Cavka S, Kraljevic I, Korsic M, Vucelic B. Discriminatory ability of calcaneal quantitative ultrasound in the assessment of bone status in patients with inflammatory bowel disease. Ultrasound Med Biol 2007; 33(6): 863-869.

Ungar 2000

Ungar WJ, Josse R, Lee S, Ryan N, Adachi R, Hanley D et al. The Canadian SCORE questionnaire: optimizing the use of technology for low bone density assessment. J Clin Densitom 2000; 3(3): 269-280.

Verdijk 2009

Verdijk NA, Romeijnders AC, Ruskus JJ, Van der Sluijs C, Pop VJ. Validation of the Dutch guidelines for dual X-ray absorptiometry measurement. Br J Gen Pract 2009; 59(561): 256-260.

Von Mühlen 1999

Von Mühlen D, Visby Lunde A, Barrett-Connor E, Bettencourt R. Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in older Caucasian women: the Rancho Bernardo study. Osteoporos Int 1999; 10(1): 79-84.

Ward 2003

Ward KA, Cotton J, Adams JE. A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. Osteoporos Int 2003; 14(5): 389-395.

Yaraman 2003

Yaraman N, Celik C, Karaoglan B. Using of "score" index for osteoporosis in postmenopausal women [Türkisch]. Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation 2003; 14(1): 2-8.

Young 1993

Young H, Howey S, Purdie DW. Broadband ultrasound attentuation compared with dual-energy X-ray absorptiometry in screening for postmenopausal low bone density. Osteoporos Int 1993; 3(3): 160-164.

Zimering 2007

Zimering MB, Shin JJ, Shah J, Wininger E, Engelhart C. Validation of a novel risk estimation tool for predicting low bone density in Caucasian and African American men veterans. J Clin Densitom 2007; 10(3): 289-297.

8.4 Teilziel 4 (Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose und Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose)

Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

DOES

Ahlborg HG, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Incidence and risk factors for low trauma fractures in men with prostate cancer. Bone 2008; 43(3): 556-560.

Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. BMJ 1993; 307(6912): 1111-1115.

Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol 1996; 144(3): 255-263.

Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Am J Epidemiol 2001; 153(6): 587-595.

Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. J Bone Miner Res 2005; 20(11): 1921-1928.

Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(3): 955-962.

Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. Osteoporos Int 2008; 19(10): 1431-1444.

MrOS

Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll ES. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. Osteoporos Int 2007; 18(6): 771-777.

Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, Cummings SR, Lang TF, Cauley JA et al. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. J Bone Miner Res 2008; 23(8): 1326-1333.

Blank JB, Cawthon PM, Carrion-Petersen ML, Harper L, Johnson JP, Mitson E et al. Overview of recruitment for the osteoporotic fractures in men study (MrOS). Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 557-568.

Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. J Bone Miner Res 2006; 21(10): 1550-1556.

Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Fink HA, Bauer DC, Cawthon PM et al. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. Osteoporos Int 2008; 19(5): 615-623.

Orwoll E, Blank JB, Barrett-Connor E, Cauley J, Cummings S, Ensrud K, Lewis C et al. Design and baseline characteristics of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study: a large observational study of the determinants of fracture in older men. Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 569-585.

Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA et al. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. J Bone Miner Res 2009; 24(3): 475-483.

Rotterdamstudie

Burger H, Van Daele PL, Algra D, Van den Ouweland FA, Grobbee DE, Hofman A et al. The association between age and bone mineral density in men and women aged 55 years and over: the Rotterdam Study. Bone Miner 1994; 25(1): 1-13.

Hofman A, Grobbee DE, De Jong PTVM, Van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. Eur J Epidemiol 1991; 7(4): 403-422.

De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. J Bone Miner Res 1998; 13(10): 1587-1593.

Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, De Laet CE, Burger H, Seeman E et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004; 34(1): 195-202.

Van der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2002; 30(4): 643-648.

Thomas-John 2009

Thomas-John M, Codd MB, Manne S, Watts NB, Mongey AB. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. J Rheumatol 2009; 36(9): 1947-1952.

Die Ergebnisse der folgenden Studien wurden ergänzend dargestellt (= deskriptiv), da sie ausschließlich radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen berichteten

Hongsdusit 2006

Hongsdusit N, Von Mühlen D, Barrett-Connor E. A comparison between peripheral BMD and central BMD measurements in the prediction of spine fractures in men. Osteoporos Int 2006; 17(6): 872-877.

Szulc 2005

Szulc P, Munoz F, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. Osteoporos Int 2005; 16(10): 1184-1192.

Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

Ferrari 1996

Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J, Spiliopoulos A, Slosman DO, Rochat T et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. Eur Respir J 1996; 9(11): 2378-2382.

Shane 1996

Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 1740-1746.

Spira 2000

Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. Chest 2000; 117(2): 476-481.

Taal 2003[7]

Taal MW, Cassidy MJ, Pearson D, Green D, Masud T. Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual-energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1917-1921.

Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1922-1928.

Taal MW, Roe S, Masud T, Green D, Porter C, Cassidy MJ. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2003; 63(3): 1116-1120.

[7] Diese Studie wurde auch für Teilziel 3, diagnostische Güte, eingeschlossen. Sie wird deshalb entsprechend auch unter Teilziel 3 (siehe oben) unten aufgeführt

Die Ergebnisse der folgenden Studien wurden ergänzend dargestellt (= deskriptiv), da sie ausschließlich radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen berichteten

Healey 1996

Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Schneider R, Spiera H et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Calcif Tissue Int 1996; 58(2): 73-80.

Heijckmann 2008

Heijckmann AC, Drent M, Dumitrescu B, De Vries J, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Wolffenbuttel BHR et al. Progressive vertebral deformities despite unchanged bone mineral density in patients with sarcoidosis: a 4-year follow-up study. Osteoporos Int 2008; 19(6): 839-847.

Heijckmann AC, Huijberts MS, De Vries J, Menheere PP, Van der Veer E, Kruseman AC et al. Bone turnover and hip bone mineral density in patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2007; 24(1): 51-58.

Leidig-Bruckner 2001

Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. Lancet 2001; 357(9253): 342-347.

Sambrook 1994

Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, MacDonald P, Spratt P, Freund J et al. Bone loss after heart transplantation: a prospective study. J Heart Lung Transplant 1994; 13(1 pt 1): 116-120.

9 Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medical products in the treatment of primary osteoporosis [Online]. 16.11.2006 [Zugriff am 31.07.2007]. URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf.

2. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Nuklearmedizin 1989; 28: 255-260.

3. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000; 17(1): 1-45.

4. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Genf: WHO; 1994. (World Health Organization technical report series; Band 843).

5. Dachverband Osteologie. Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Würzburg: DVO; 2006. URL: http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf.

6. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. Osteoporos Int 1994; 4(Suppl 1): S7-S13.

7. Earnshaw SA, Hosking DJ. Clinical usefulness of risk factors for osteoporosis. Ann Rheum Dis 1996; 55(6): 338-339.

8. Harris S, Dawson-Hughes B. Rates of change in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. Bone Miner 1992; 17(1): 87-95.

9. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. Endocr Rev 1995; 16(1): 87-116.

10. Allolio B, Dambacher M, Dreher R, Felsenberg D, Franke J, Kruse HP et al. Die Osteoporose des Mannes. Med Klin (Munich) 2000; 95(6): 327-338.

11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2003. URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign71.pdf.

12. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2002; 77(5): 453-468.

13. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. Endocr Pract 2006; 12(4): 436-445.

14. Marcus R. Clinical review 76: the nature of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(1): 1-5.

15. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005; 16(6): 581-589.

16. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? Ann Intern Med 1991; 115(11): 837-842.

17. Scheidt-Nave C. Die sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2001; 44(1): 41-51.

18. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. Osteoporos Int 2004; 15(7): 567-574.

19. Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Osteoporos Int 2003; 14(11): 895-904.

20. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C et al. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2004; 15(1): 38-42.

21. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res 1992; 7(2): 221-227.

22. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. Osteoporos Int 2004; 15(2): 113-119.

23. Perell KL, Nelson A, Goldman RL, Luther SL, Prieto-Lewis N, Rubenstein LZ. Fall risk assessment measures: an analytic review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56(12): M761-M766.

24. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 2002; 359(9321): 1929-1936.

25. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312(7041): 1254-1259.

26. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 2002; 288(15): 1889-1897.

27. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(7): 1185-1194.

28. Kraenzlin ME, Meier C. Aktuelle Aspekte zu Diagnostik und Therapie der Osteoporose: ihre Bedeutung für die Vermeidung von Frakturen bei postmenopausalen Frauen. Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin 2006; 18(6): 315-320.

29. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167(10 Suppl): S1-S34.

30. Looker AC, Melton LJ, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005-2006 compared with NHANES III. J Bone Miner Res 2010; 25(1): 64-71.

31. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS study. J Bone Miner Res 2004; 19(5): 782-793.

32. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Inzidenz von Hüftfrakturen in Deutschland: Auswertung der Krankenhausdiagnosestatistik 2004. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(4): 125-128.

33. Leidig-Bruckner G, Limberg B, Felsenberg D, Bruckner T, Holder S, Kather A et al. Sex difference in the validity of vertebral deformities as an index of prevalent vertebral osteoporotic fractures: a population survey of older men and women. Osteoporos Int 2000; 11(2): 102-119.

34. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2002; 17(4): 716-724.

35. Hadji P, Bock K, Wüster C, Emons G, Gottschalk M, Schulz KD. Osteodensitometrie: quo vadis? Reproduktionsmedizin 2001; 17(5): 261-270.

36. Yates AJ, Ross PD, Lydick E, Epstein RS. Radiographic absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis. Am J Med 1995; 98(2A): 41S-47S.

37. Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Osteoporos Int 2004; 15(11): 847-854.

38. Felsenberg D, Gowin W. Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. Radiologe 1999; 39(3): 186-193.

39. Torgerson DJ, Reid DM. Osteoporosis prevention through screening: will it be cost effective? Baillieres Clin Rheumatol 1993; 7(3): 603-622.

40. Prevrhal S. Absorptiometrie. Radiologe 2006; 46(10): 847-860.

41. Institute for Clinical Systems Improvement. Densitometry as a diagnostic tool for the identification and treatment of osteoporosis in women. Bloomington: ICSI; 2000. (Technology Assessment Report; Band 31). URL: http://www.icsi.org/technology_assessment_reports_-_active/ta_densitometry_as_a_diagnostic_tool_for_the_identification_and_treatment_of_osteoporosis_in_women.html.

42. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Sources of variability in bone mineral density measurements: implications for study design and analysis of bone loss. J Bone Miner Res 1997; 12(1): 124-135.

43. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. J Clin Densitom 2007; 10(1): 102-110.

44. Prevrhal S, Genant HK. Quantitative Computertomographie. Radiologe 1999; 39(3): 194-202.

45. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. J Bone Miner Res 1996; 11(6): 707-730.

46. Salminen H, Saaf M, Ringertz H, Strender LE. Bone mineral density measurement in the calcaneus with DXL: comparison with hip and spine measurements in a cross-sectional study of an elderly female population. Osteoporos Int 2005; 16(5): 541-551.

47. Rosholm A, Hyldstrup L, Backsgaard L, Grunkin M, Thodberg HH. Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry: theoretical background and clinical testing. Osteoporos Int 2001; 12(11): 961-969.

48. Jergas M, Schmid G. Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Röntgenabsorptiometrie. Radiologe 1999; 39(3): 174-185.

49. Barkmann R, Glüer CC. Quantitativer Ultraschall. Radiologe 2006; 46(10): 861-869.

50. Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose [Online]. 2006 [Zugriff am 19.09.2006]. URL: http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie%20Glukokortikoid-Osteoporose%20Version%2006-09-07%20.pdf.

51. Cook RB, Collins D, Tucker J, Zioupos P. Comparison of questionnaire and quantitative ultrasound techniques as screening tools for DXA. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1565-1575.

52. Horner K, Karayianni K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R et al. The mandibular cortex on radiographs as a tool for osteoporosis risk assessment: the OSTEODENT Project. J Clin Densitom 2007; 10(2): 138-146.

53. Devlin H, Allen PD, Graham J, Jacobs R, Karayianni K, Lindh C et al. Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway to diagnosis. Bone 2007; 40(4): 835-842.

54. Novartis Pharma. Aclasta 5 mg Infusionslösung [Online]. 08.2007 [Zugriff am 20.11.2007]. URL: http://www.fachinfo.de.

55. Rosen HN. Pharmacology of bisphosphonates [Online]. In: UpToDate. 16.01.2009 [Zugriff am 08.04.2009]. URL: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~CkwDp.E6r/5jRTk.

56. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverlag; 2007.

57. Rosen HN. Calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis [Online]. In: UpToDate. 18.10.2006 [Zugriff am 08.04.2009]. URL: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~Seu_Sn1KbOgHwXu#4.

58. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3): 321-333.

59. Rosen HN, Drezner MD. Postmenopausal hormone therapy in the prevention and treatment of osteoporosis [Online]. In: UpToDate. 11.04.2008 [Zugriff am 08.04.2009]. URL: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~333Ztr4dLaTYds.

60. Conzen S, Rosen HN. Use of selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women [Online]. In: UpToDate. 02.02.2009 [Zugriff am 08.04.2009]. URL: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ngq0n9DPKmNxP3l.

61. European Medicines Agency. Conbriza: product information; Conbriza-H-C-913-00-00 [Online]. 26.05.2009 [Zugriff am 29.03.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/conbriza/H-913-PI-de.pdf.

62. Daiichi Sankyo. Evista 60 mg Filmtabletten [Online]. In: Rote Liste Online. [Zugriff am 29.04.2009]. URL: http://www.rote-liste.de.

63. Amgen Glaxo Smith Kline. Prolia 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [Online]. 05.2010 [Zugriff am 17.06.2010]. URL: http://www.fachinfo.de.

64. Servier Deutschland. Protelos: Fachinformation [Online]. 01.2008 [Zugriff am 14.10.2008]. URL: http://www.fachinfo.de.

65. Strontiumranelat (Protelos) bei Osteoporose? Arznei-telegramm 2004; 35(12): 137-138.

66. Lilly. Forsteo: Fachinformation [Online]. 03.2009 [Zugriff am 30.04.2009]. URL: http://www.fachinfo.de.

67. Rosen CJ. Parathyroid hormone therapy for osteoporosis [Online]. In: UpToDate. 03.12.2008 [Zugriff am 08.04.2009]. URL: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~yTkkTJgCSG3odvc.

68. Rosen HN, Drezner MD. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women [Online]. In: UpToDate. 09.02.2009 [Zugriff am 08.04.2009]. URL: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~xrWLOP_d.kTFIjL.

69. Strathmann. Ossofortin plus: Fachinformation [Online]. 03.2006 [Zugriff am 20.04.2009]. URL: http://www.fachinfo.de.

70. Procter & Gamble Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis. Actonel einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten: Fachinformation [Online]. 01.2007 [Zugriff am 19.11.2007]. URL: http://www.fachinfo.de.

71. Lilly. Forsteo: Fachinformation [Online]. 08.2007 [Zugriff am 19.11.2007]. URL: http://www.fachinfo.de.

72. Verbraucherzentrale Nordrhein-Westfalen. Nahrungsergänzungsmittel: eine Produktübersicht von A-Z; Isoflavone [Online]. 2008 [Zugriff am 06.08.2008].

73. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009; 13(45): ix-158.

74. Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. PLoS Med 2008; 5(10): e196.

75. Vitamin Shop Direct. Vitamin K 1 [Online]. 2010 [Zugriff am 06.04.2010]. URL: http://www.vitaminshopdirect.com/shop/index.php?cat=WG000066&product=5011.

76. Vitamin Shop Direct. Bone Formula [Online]. 2010 [Zugriff am 20.04.2010]. URL: http://www.vitaminshopdirect.com/shop/index.php?cat=WG000099&product=7330&sidVITAMINSHOP=dj2febids8hh2904gftfph8er2.

77. Vitamin Express. Natural vitamin K2: MenaQ7 [Online]. 2008 [Zugriff am 15.04.2010]. URL: http://www.vitaminexpress.at/vitamine/natural-vitamin-k2-menaq7/prod6901.html.

78. Cenaverde Nahrungsergänzungsmittel Shop. Menaq7 Vitamin K2 45mcg [Online]. 2010 [Zugriff am 06.04.2010]. URL: http://www.cenaverde.com/htmlexport/1007.html.

79. Philipps B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, Haynes B et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine levels of evidence [Online]. 05.2001 [Zugriff am 30.07.2007]. URL: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1047.

80. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(8): 1487-1494.

81. Vestergaard P, Olsen ML, Paaske JS, Rejnmark L, Sørensen HT, Mosekilde L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. J Intern Med 2003; 254(5): 486-493.

82. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 2001; 44(1): 202-211.

83. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2000; 67(4): 277-285.

84. Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, Väänänen K, Korpelainen J. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a

population-based randomized controlled 30-month intervention. Osteoporos Int 2006; 17(1): 109-118.

85. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. Osteoporos Int 2001; 12(6): 484-492.

86. Smets YF, De Fijter JW, Ringers J, Lemkes HH, Hamdy NA. Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Kidney Int 2004; 66(5): 2070-2076.

87. Broe KE, Hannan MT, Kiely DK, Cali CM, Cupples LA, Kiel DP. Predicting fractures using bone mineral density: a prospective study of long-term care residents. Osteoporos Int 2000; 11(9): 765-771.

88. Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? Am J Transplant 2008; 8(12): 2647-2651.

89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D07-01 [Online]. 09.12.2010 [Zugriff am 27.05.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/D07-01_Vorbericht_Osteodensitometrie_bei_primaerer_und_sekundaerer_Osteoporose.pdf.

90. Finkelstein JS, Lee ML, Sowers M, Ettinger B, Neer RM, Kelsey JL et al. Ethnic variation in bone density in premenopausal and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7): 3057-3067.

91. Morton DJ, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Schneider DL. Bone mineral density in postmenopausal Caucasian, Filipina and Hispanic women. Int J Epidemiol 2003; 32(1): 150-156.

92. Genant HK. Interpretation of bone densitometry. Rev Rhum Engl Ed 1997; 64(6 Suppl): 20S-25S.

93. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2006; 81(5): 662-672.

94. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 1990; 322(12): 802-809.

95. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35(2): 375-382.

96. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.

97. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001; 285(15): 1987-1991.

98. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2003; 138(1): W1-W12.

99. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366.

100. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. PLoS Med 2007; 4(10): 1623-1627.

101. Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. Osteoporos Int 30.06.2009 [Epub ahead of print] .

102. Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Randomized trial of osteoporosis screening: use of hormone replacement therapy and quality-of-life results. Arch Intern Med 1997; 157(18): 2121-2125.

103. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2003; 3: 25.

104. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13(10): 777-787.

105. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technol Assess 2004; 8(25): 1-234.

106. Leeflang MMG, Moons KGM, Reitsma JB, Zwinderman AH. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions. Clin Chem 2008; 54(4): 729-737.

107. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

108. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

109. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. BMJ 2004; 329(7458): 168-169.

110. Jaeschke R, Guyatt G, Lijmer J. Diagnostic tests. In: Guyatt G, Rennie D (Ed). User's guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. Chicago: American Medical Association; 2001. S. 121-141.

111. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. London: BMJ Books; 2001.

112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 28.09.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.

113. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454): 1490-1497.

114. Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. Canberra: MSAC; 2005. URL: http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FACA257161001F1389/$File/guidelines2.pdf.

115. National Institute for Health and Clinical Excellence. Briefing paper for methods review workshop on diagnostic technologies [Online]. 30.11.2007 [Zugriff am 11.03.2008]. URL: http://www.nice.nhs.uk/media/8AD/5C/FinalBriefingPaperDiagnosticsAMENDED120707.pdf.

116. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose: Berichtsplan; Auftrag D07-01; Version 2.0 [Online]. 29.09.2008 [Zugriff am 29.09.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/D07-01_Berichtsplan_V_2_0_Osteodensitometrie_bei_primaerer_und_sekundaerer_Osteoporose.pdf.

117. Solomon DH, Brookhart MA, Polinski J, Katz JN, Cabral D, Licari A et al. Osteoporosis action: Design of the healthy bones project trial. Contemp Clin Trials 2005; 26(1): 78-94.

118. Solomon DH, Katz JN, Finkelstein JS, Polinski JM, Stedman M, Brookhart MA et al. Osteoporosis improvement: a large-scale randomized controlled trial of patient and primary care physician education. J Bone Miner Res 2007; 22(11): 1808-1815.

119. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. J Bone Miner Res 2009; 24(4): 719-725.

120. Taal MW, Cassidy MJ, Pearson D, Green D, Masud T. Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual-energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1917-1921.

121. Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1922-1928.

122. Taal MW, Roe S, Masud T, Green D, Porter C, Cassidy MJ. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2003; 63(3): 1116-1120.

123. Szulc P, Munoz F, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. Osteoporos Int 2005; 16(10): 1184-1192.

124. Campbell MK, Torgerson DJ, Thomas RE, McClure JD, Reid DM. Direct disclosure of bone density results to patients: effect on knowledge of osteoporosis risk and anxiety level. Osteoporos Int 1998; 8(6): 584-590.

125. Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, Seymour DG, Reid DM. Screening elderly women for risk of future fractures: participation rates and impact on incidence of falls and fractures. Calcif Tissue Int 2005; 76(4): 243-248.

126. Garrat AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russel IT. The SF 36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? BMJ 1993; 306: 1440-1444.

127. Marteau TM, Bekker H. The development of a six-tem short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory. Br J Clin Psych 1992; 31: 301-306.

128. Kupperman H, Blatt M, Wiesbader H, Filler W. Comparartive clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. J Clin Endocrinol Metab 1953; 13(6): 688-703.

129. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333(22): 1437-1443.

130. Meunier PJ. Oral alendronate increases bone mineral density and reduces vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporosis. Br J Rheumatol 1997; 36(Suppl 1): 15-19.

131. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int 1993; 3(Suppl 3): S29-S39.

132. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture interventional trial. JAMA 1998; 280(24): 2077-2082.

133. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the fracture intervention trial. Mayo Clin Proc 2005; 80(3): 343-349.

134. Ryder KM, Cummings SR, Palermo L, Satterfield S, Bauer DC, Feldstein AC et al. Does a history of non-vertebral fracture identify women without osteoporosis for treatment? J Gen Intern Med 2008; 23(8): 1177-1181.

135. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001; 344(5): 333-340.

136. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14(Suppl 3): S66-S76.

137. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5): 2816-2822.

138. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacovelli G et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998; 129(1): 1-8.

139. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. Osteoporos Int 1998; 8(1): 47-52.

140. Sebert JL, Richard P, Mennecier I, Bisset JP, Loeb G. Monofluorophosphate increases lumbar bone density in osteopenic patients: a double-masked randomized study. Osteoporos Int 1995; 5(2): 108-114.

141. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. BMJ 1992; 305(6853): 556-561.

142. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999; 282(7): 637-645.

143. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(8): 3609-3617.

144. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone 2003; 33(4): 522-532.

145. Johnell O, Cauley JA, Kulkarni PM, Wong M, Stock JL. Raloxifene reduces risk of vertebral fractures in postmenopausal women regardless of prior hormone therapy. J Fam Pract 2004; 53(10): 789-796.

146. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. Bone 2003; 33(3): 293-300.

147. Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. Osteoporos Int 2002; 13(11): 907-913.

148. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, De Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2008; 23(12): 1923-1934.

149. Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, Menegoci JC, De Villiers TJ, Kin Yuen C et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. Menopause 2009; 16(6): 1109-1115.

150. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(11): 1482-1488.

151. Reginster JY, Bufalino L, Christiansen C, Devogelaer JP, Gennari C, Riis BJ et al. Design for an ipriflavone multicenter European fracture study. Calcif Tissue Int 1997; 61(Suppl 1): S28-S32.

152. Cheung AM. Evaluation of the clinical use of vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia: ECKO protocol 2001 [Online]. 2001 [Zugriff am 12.05.2010]. URL: http://ukpmc.ac.uk/picrender.cgi?artid=1683340&blobname=pmed.0050196.sd001.pdf.

153. Cheung AM. Evaluation of the clinical use of vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (the ECKO trial): research protocol; CIHR renewal 2004; ECKO extension protocol 2005 [Online]. 2005 [Zugriff am 12.05.2010]. URL: http://ukpmc.ac.uk/picrender.cgi?artid=1683340&blobname=pmed.0050196.sd002.pdf.

154. Chapman I, Greville H, Ebeling PR, King SJ, Kotsimbos T, Nugent P et al. Intravenous zoledronate improves bone density in adults with cystic fibrosis (CF). Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70(6): 838-846.

155. Ringe JD, Cöster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose mit Alfacalcidol/Kalzium und Vitamin D/Kalzium. Z Rheumatol 2000; 59(3): 176-182.

156. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Wirksamkeit von Etidronat und sequenziellem Monofluorphosphat bei schwerer postmenopausaler Osteoporose. Arthritis Rheum (Munch) 2006; 26(1): 15-21.

157. Goemaere S, Zmierczak H, Van Pottelbergh I, Kaufman JM. Ability of peripheral bone assessments to predict areal bone mineral density at hip in community-dwelling elderly men. J Clin Densitom 2002; 5(3): 219-228.

158. Ayers M, Prince M, Ahmadi S, Baran DT. Reconciling quantitative ultrasound of the calcaneus with X-ray-based measurements of the central skeleton. J Bone Miner Res 2000; 15(9): 1850-1855.

159. Bachman DM, Crewson PE, Lewis RS. Comparison of heel ultrasound and finger DXA to central DXA in the detection of osteoporosis. Implications for patient management. J Clin Densitom 2002; 5(2): 131-141.

160. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. Osteoporos Int 2005; 16(1): 93-100.

161. Boyanov M, Temelkova N, Popivanov P. Diagnostic value of the ultrasound screening for osteoporosis in postmenopausal women [Bulgarisch]. Akush Ginekol (Sofiia) 2002; 41(4): 17-22.

162. Damilakis J, Perisinakis K, Gourtsoyiannis N. Imaging ultrasonometry of the calcaneus: optimum T-score thresholds for the identification of osteoporotic subjects. Calcif Tissue Int 2001; 68(4): 219-224.

163. Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual-energy X-ray absorptiometry in pre- and postmenopausal women. Climacteric 2008; 11(4): 296-303.

164. Diez-Perez A, Marin F, Vila J, Abizanda M, Cervera A, Carbonell C et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Densitom 2003; 6(3): 237-245.

165. Dubois EF, Van den Bergh JP, Smals AG, Van de Meerendonk CW, Zwinderman AH, Schweitzer DH. Comparison of quantitative ultrasound parameters with dual energy X-ray absorptiometry in pre- and postmenopausal women. Neth J Med 2001; 58(2): 62-70.

166. Falgarone G, Porcher R, Duche A, Kolta S, Dougados M, Roux C. Discrimination of osteoporotic patients with quantitative ultrasound using imaging or non-imaging device. Joint Bone Spine 2004; 71(5): 419-423.

167. Hamidi Z, Sedaghat M, Hejri SM, Larijani B. Defining cut-off values for the diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women by quantitative ultrasonography of the phalanx. Gynecol Endocrinol 2008; 24(10): 546-548.

168. Haretharson A, Indriethason OS, Sigurethsson G. Calcaneal ultrasound as a screening test for osteoporosis [Isländisch]. Laeknabladid 2001; 87(11): 881-886.

169. Langton CM, Langton DK. Comparison of bone mineral density and quantitative ultrasound of the calcaneus: site-matched correlation and discrimination of axial BMD status. Br J Radiol 2000; 73(865): 31-35.

170. Larijani B, Dabbaghmanesh MH, Aghakhani S, Sedaghat M, Hamidi Z, Rahimi E. Correlation of quantitative heel ultrasonography with central dual-energy X-ray

absorptiometric bone mineral density in postmenopausal women. J Ultrasound Med 2005; 24(7): 941-946.

171. Lippuner K, Fuchs G, Ruetsche AG, Perrelet R, Casez JP, Neto I. How well do radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound predict osteoporosis at spine or hip? A cost-effectiveness analysis. J Clin Densitom 2000; 3(3): 241-249.

172. Macia Pareja C, Serralta Davia I, Cervera Deval JA, Mayoral Azofra E. Bone mass measurement by ultrasound: predictive and diagnostic value in osteoporosis [Spanisch]. Rehabilitacion 2003; 37(1): 17-21.

173. Naganathan V, March L, Hunter D, Pocock NA, Markovey J, Sambrook PN. Quantitative heel ultrasound as a predictor for osteoporosis. Med J Aust 1999; 171(6): 297-300.

174. Nairus J, Ahmadi S, Baker S, Baran D. Quantitative ultrasound: an indicator of osteoporosis in perimenopausal women. J Clin Densitom 2000; 3(2): 141-147.

175. Omodei U, Benussi C, Ramazzotto F, Feller M, Gambacciani M. Risk identification of osteoporosis in postmenopausal women by a simple algorithm based on ultrasound densitometry and body mass index. J Clin Densitom 2008; 11(3): 412-416.

176. Pfister AK, Starcher V, Welch C. The use of calcaneal quantitative ultrasound for determining bone mass of the hip. W V Med J 2003; 99(2): 71-73.

177. Rosenthall L. Selective supplementation of calcaneal ultrasound densitometry with dual-energy x-ray absorptiometry of the spine and femur for population screening. Can Assoc Radiol J 1997; 48(1): 38-41.

178. Sim MF, Stone M, Johansen A, Evans W. Cost effectiveness analysis of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective pre-screen in a group of women with low trauma Colles' fractures. Technol Health Care 2000; 8(5): 277-284.

179. Sim MF, Stone MD, Phillips CJ, Cheung WY, Johansen A, Vasishta S et al. Cost effectiveness analysis of using quantitative ultrasound as a selective pre-screen for bone densitometry. Technol Health Care 2005; 13(2): 75-85.

180. Trimpou P, Bosaeus I, Bengtsson BA, Landin-Wilhelmsen K. High correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up. Eur J Radiol 2010; 73(2): 360-364.

181. Tuna H, Birtane M, Ekuklu G, Cermik F, Tuna F, Kokino S. Does quantitative tibial ultrasound predict low bone mineral density defined by dual energy X-ray absorptiometry? Yonsei Med J 2008; 49(3): 436-442.

182. Young H, Howey S, Purdie DW. Broadband ultrasound attentuation compared with dual-energy X-ray absorptiometry in screening for postmenopausal low bone density. Osteoporos Int 1993; 3(3): 160-164.

183. Diaz-Guerra GM, Gil-Fraguas L, Jodar E, Meneu JC, Garcia E, Gomez MA et al. Quantitative ultrasound of the calcaneus in long-term liver or cardiac transplantation patients. J Clin Densitom 2006; 9(4): 469-474.

184. Mack-Shipman LR, O'Grady DM, Erickson JM, Walker CW, Moore TE, Burkman TW et al. Heel ultrasonography is not a good screening tool for bone loss after kidney and pancreas transplantation. Clin Transplant 2004; 18(5): 613-618.

185. Mondry A, Hetzel GR, Willers R, Feldkamp J, Grabensee B. Quantitative heel ultrasound in assessment of bone structure in renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 2001; 37(5): 932-937.

186. Pajouhi M, Mahdavi-Mazdeh M, Larijani B, Soltani A, Sedaghat M, Hamidi Z. Assessment of bone structure in renal transplant recipients: comparison of phalangeal qualitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry. Transplant Proc 2005; 37(7): 3112-3115.

187. Hermann WH. Stellenwert der Knochendichtemessverfahren Dual-X-ray-Absorptiometrie (DXA) und quantitativer Ultraschall (QUS) bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern [Dissertation]. Wettenberg: VVB Laufersweiler Verlag; 2005. URL: http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2006/2681/pdf/HermannWalterHelmut-2005-11-21.pdf.

188. Jansen TL, Aarts MH, Zanen S, Bruyn GA. Risk assessment for osteoporosis by quantitative ultrasound of the heel in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5): 599-604.

189. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Ultrasound measurements of calcaneus for estimation of skeletal status in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1999; 34(8): 790-797.

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

191. Javaid MK, McCrudden PR, Taylor P, Petley GW, Stroud M, Fine DR et al. Comparison of calcaneal ultrasound and DXA to assess the risk of corticosteroid-induced osteoporosis: a cross-sectional study. Osteoporos Int 2001; 12(9): 788-793.

192. Turk N, Kastelan D, Cukovic-Cavka S, Kraljevic I, Korsic M, Vucelic B. Discriminatory ability of calcaneal quantitative ultrasound in the assessment of bone status in patients with inflammatory bowel disease. Ultrasound Med Biol 2007; 33(6): 863-869.

193. Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. Eur J Endocrinol 2002; 146(4): 531-536.

194. Börger U. Untersuchungen mittels quantitativen Ultraschall (QUS) im Vergleich zur planaren Osteodensitometrie (DXA) bei sekundärer Osteoporose [Dissertation]. Göttingen: Universität; 2003.

195. Boonen S, Kaufmann JM, Reginster JY, Devogelaer JP. Patient assessment using standardized bone mineral density values and a national reference data base. Osteoporos Int 2003; 14(2): 110-115.

196. Foldes A, Rimon A, Keinan D, Popovtzer M. Quantitative ultrasound of the tibia: a novel approach for assessment of bone status. Bone 1995; 17(4): 363-367.

197. Benitez CL, Schneider DL, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. Osteoporos Int 2000; 11(3): 203-210.

198. Landin-Wilhelmsen K, Johansson S, Rosengren A, Dotevall A, Lappas G, Bengtsson BA et al. Calcaneal ultrasound measurements are determined by age and physical activity: studies in two Swedish random population samples. J Intern Med 2000; 247: 269-278.

199. Sosa M, Saveeda P, Munoz-Torres M, Alegre J, Gomez C, Gonzalez Macias J et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in Spanish population. Osteoporos Int 2002; 13(6): 487-492.

200. Machado P, Coutinho M, Da Silva JA. Selecting men for bone densitometry: performance of osteoporosis risk assessment tools in Portuguese men. Osteoporos Int 02.09.2009 [Epub ahead of print] .

201. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. Ann Fam Med 2007; 5(6): 540-546.

202. Verdijk NA, Romeijnders AC, Ruskus JJ, Van der Sluijs C, Pop VJ. Validation of the Dutch guidelines for dual X-ray absorptiometry measurement. Br J Gen Pract 2009; 59(561): 256-260.

203. Zimering MB, Shin JJ, Shah J, Wininger E, Engelhart C. Validation of a novel risk estimation tool for predicting low bone density in Caucasian and African American men veterans. J Clin Densitom 2007; 10(3): 289-297.

204. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM. Validation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. Osteoporos Int 1999; 10(1): 85-90.

205. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. CMAJ 2000; 162(9): 1289-1294.

206. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, McIsaac WJ, Joseph L, Brown JP. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. JAMA 2001; 286(1): 57-63.

207. Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L, Culbert A, Zarifa G et al. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. Osteoporos Int 2004; 15(5): 361-366.

208. Cass AR, Shepherd AJ, Carlson CA. Osteoporosis risk assessment and ethnicity: validation and comparison of 2 clinical risk stratification instruments. J Gen Intern Med 2006; 21(6): 630-635.

209. Delialioglu SU, Kaya K, Ozisler Z, Ozel S. Performance of risk assessment indices for the prediction of postmenopausal osteoporosis [Türkisch]. Osteoporoz Dünyasindan 2009; 15(1): 21-25.

210. Gasser KM, Mueller C, Zwahlen M, Kaufmann M, Fuchs G, Perrelet R et al. Osteoporosis case finding in the general practice: phalangeal radiographic absorptiometry with and without risk factors for osteoporosis to select postmenopausal women eligible for lumbar spine and hip densitometry. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1353-1362.

211. Gnudi S, Sitta E. Clinical risk factor evaluation to defer postmenopausal women from bone mineral density measurement: an Italian study. J Clin Densitom 2005; 8(2): 199-205.

212. Goemaere S, Zegels B, Toye K, Cremer S, Demuynck R, Daems M et al. Limited clinical utility of a self-evaluating risk assessment scale for postmenopausal osteoporosis: lack of predictive value of lifestyle-related factors. Calcif Tissue Int 1999; 65(5): 354-358.

213. Gourlay ML, Miller WC, Richy F, Garrett JM, Hanson LC, Reginster JY. Performance of osteoporosis risk assessment tools in postmenopausal women aged 45-64 years. Osteoporos Int 2005; 16(8): 921-927.

214. Richy F, Gourlay M, Ross PD, Sen SS, Radican L, De Ceulaer F et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. QJM 2004; 97(1): 39-46.

215. Sedrine WB, Devogelaer JP, Kaufman JM, Goemaere S, Depresseux G, Zegels B et al. Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in a sample of white women from Belgium. Bone 2001; 29(4): 374-380.

216. Gourlay ML, Powers JM, Lui L, Ensrud KE. Clinical performance of osteoporosis risk assessment tools in women aged 67 years and older. Osteoporos Int 2008; 19(8): 1175-1183.

217. Karkucak M, Capkin E, Kerimoglu S, Serdaroglu M, Topbas M, Yildiz H et al. Performance of simple calculated osteoporosis risk estimation in a sample of women with suspected osteoporosis in the Turkish population. Rheumatol Int 2008; 28(9): 825-830.

218. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. Am J Manag Care 1998; 4(1): 37-48.

219. Machado P, Da Silva JAP. Performance of decision algorithms for the identification of low bone mineral density in Portuguese postmenopausal women. Acta Reumatol 2008; 33(3): 314-328.

220. Martinez-Aguila D, Gomez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narvaez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: application in

postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. Journal of Rheumatology 2007; 34(6): 1307-1312.

221. Mauck KF, Cuddihy M, Atkinson EJ, Melton LJ III. Use of clinical prediction rules in detecting osteoporosis in a population-based sample of postmenopausal women. Arch Intern Med 2005; 165(5): 530-536.

222. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. Osteoporos Int 1996; 6(2): 120-126.

223. Nguyen TV, Center JR, Pocock NA, Eisman JA. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2004; 15(1): 49-55.

224. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R et al. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): the OSTEODENT project. Bone 2007; 40(1): 223-229.

225. Verheij JG, Geraets WG, Van der Stelt PF, Horner K, Lindh C, Nicopoulou-Karayianni K et al. Prediction of osteoporosis with dental radiographs and age. Dentomaxillofac Radiol 2009; 38(7): 431-437.

226. Richy F, Deceulaer F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2004; 79(11): 1402-1408.

227. Rud B, Jensen JEB, Mosekilde L, Nielsen SP, Hilden J, Abrahamsen B. Performance of four clinical screening tools to select peri- and early postmenopausal women for dual X-ray absorptiometry. Osteoporos Int 2005; 16(7): 764-772.

228. Russell AS, Morrison RT. An assessment of the new "SCORE" index as a predictor of osteoporosis in women. Scand J Rheumatol 2001; 30(1): 35-39.

229. Salaffi F, Silveri F, Stancati A, Grassi W. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. Clin Rheumatol 2005; 24(3): 203-211.

230. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, Kvasz A, Micheletti MC, Gelas B et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. Gynecol Endocrinol 2002; 16(3): 245-250.

231. Ungar WJ, Josse R, Lee S, Ryan N, Adachi R, Hanley D et al. The Canadian SCORE questionnaire: optimizing the use of technology for low bone density assessment. J Clin Densitom 2000; 3(3): 269-280.

232. Von Mühlen D, Visby Lunde A, Barrett-Connor E, Bettencourt R. Evaluation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) in older Caucasian women: the Rancho Bernardo study. Osteoporos Int 1999; 10(1): 79-84.

233. Yaraman N, Celik C, Karaoglan B. Using of "score" index for osteoporosis in postmenopausal women [Türkisch]. Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation 2003; 14(1): 2-8.

234. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. Ann Rheum Dis 2002; 61(12): 1085-1089.

235. Nolla JM, Fiter J, Gomez-Vaquero C, Alegre JJ, Valverde J, Roig-Escofet D. Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry. Ann Rheum Dis 2001; 60(8): 799-801.

236. Geusens P, Hochberg M, Van der Voort D, Pols H, Van der Klift M, Siris E et al. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. Mayo Clin Proc 2002; 77(7): 629-637.

237. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP et al. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12(8): 699-705.

238. Elders PJ, Leusin GL. NHG standard osteoporose [Niederländisch]. Huisarts Wet 2005; 48(11): 559-570.

239. Schwartz EN, Stenberg DM. Prescreening tool to determine who needs DXA. Curr Osteoporos Rep 2006; 4(4): 148-152.

240. D'Amelio P, Tamone C, Pluviano F, Di SM, Isaia G. Effects of lifestyle and risk factors on bone mineral density in a cohort of Italian women: suggestion for a new decision rule. Calcif Tissue Int 2005; 77(2): 72-78.

241. Pearson D, Masud T, Sahota O, Earnshaw S, Hosking D. A comparison of calcaneal dual-energy X-ray absorptiometry and calcaneal ultrasound for predicting the diagnosis of osteoporosis from hip and spine bone densitometry. J Clin Densitom 2003; 6(4): 345-351.

242. Pouilles JM, Tremollieres FA, Martinez S, Delsol M, Ribot C. Ability of peripheral DXA measurements of the forearm to predict low axial bone mineral density at menopause. Osteoporos Int 2001; 12(1): 71-76.

243. Hansen SJ, Nielsen MMF, Ryg J, Wraae K, Andersen M, Brixen K. Radiographic absorptiometry as a screening tool in male osteoporosis: results from the Odense Androgen Study. Acta Radiol 2009; 50(6): 658-663.

244. Erdogan O, Incki KK, Benlidayi ME, Seydaoglu G, Kelekci S. Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. Geriatr Gerontol Int 2009; 9(2): 155-164.

245. Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. Scand J Dent Res 1994; 102(1): 68-72.

246. Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R et al. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 106(2): 285-293.

247. Boyanov M. Forearm single X-ray absorptiometry in the identification of postmenopausal women with osteoporosis at the hip and spine: a correlation study. J Clin Densitom 2005; 8(4): 423-429.

248. Forogh B, Ghasemzadeh A, Salimzadeh A. Comparison of bone mineral density measured by dual X-ray, axial dual-energy photon X-ray absorptiometry and laser absorptiometry of calcaneus. Iranian Journal of Medical Sciences 2005; 30(1): 34-37.

249. Martini G, Valenti R, Gennari L, Salvadori S, Galli B, Nuti R. Dual X-ray and laser absorptiometry of the calcaneus: comparison with quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry. J Clin Densitom 2004; 7(3): 349-354.

250. Salimzadeh A, Forough B, Olia B, Sharghi S, Alishiri GH, Ghasemzadeh A. The cut-off point of dual energy X-ray and laser (DXL) of calcaneus osteoporosis diagnosis in postmenopausal women. Iranian Journal of Radiation Research 2005; 3(2): 69-72.

251. De Klerk G, Van der Velde D, Van der Palen J, Van Bergeijk L, Hegeman JH. The usefulness of dual energy X-ray and laser absorptiometry of the calcaneus versus dual energy X-ray absorptiometry of hip and spine in diagnosing manifest osteoporosis. Arch Orthop Trauma Surg 2009; 129(2): 251-257.

252. Maggio D, Agostinelli D, Simonelli G, Camilli L, Ubaldi E, Luchetti M et al. Radiogrammetry vs dexa in the diagnosis of senile osteoporosis. Italian Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism 1996; 10(1): 15-18.

253. Ward KA, Cotton J, Adams JE. A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. Osteoporos Int 2003; 14(5): 389-395.

254. Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71(3): 349-356.

255. Lindh C, Petersson A, Rohlin M. Assessment of the trabecular pattern before endosseous implant treatment: diagnostic outcome of periapical radiography in the mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82(3): 335-343.

256. Kullenberg R. Reference database for Dual X-ray and Laser (DXL) Calscan bone densitometer. J Clin Densitom 2003; 6(4): 367-371.

257. Maggio D, Pacifici R, Cherubini A, Aisa MC, Santucci C, cucinotta D et al. Appendicular cortical bone loss after age 65: sex-dependent event? Calcif Tissue Int 1995; 56(5): 410-414.

258. Black D, Palermo L, Sorenson J, Jorgensen JT, Lewis C, Tylavsky F et al. A normative reference database study for Pronosco X-posure System. J Clin Densitom 2001; 4(1): 5-12.

259. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington HV. Radiomorphometric indices of the mandible in a British population. Dentomaxillofacial Radiol 1999; 28(3): 173-181.

260. Ahlborg HG, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Incidence and risk factors for low trauma fractures in men with prostate cancer. Bone 2008; 43(3): 556-560.

261. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. BMJ 1993; 307(6912): 1111-1115.

262. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol 1996; 144(3): 255-263.

263. Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Am J Epidemiol 2001; 153(6): 587-595.

264. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. J Bone Miner Res 2005; 20(11): 1921-1928.

265. Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(3): 955-962.

266. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. Osteoporos Int 2008; 19(10): 1431-1444.

267. Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll ES. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. Osteoporos Int 2007; 18(6): 771-777.

268. Blank JB, Cawthon PM, Carrion-Petersen ML, Harper L, Johnson JP, Mitson E et al. Overview of recruitment for the osteoporotic fractures in men study (MrOS). Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 557-568.

269. Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, Cummings SR, Lang TF, Cauley JA et al. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. J Bone Miner Res 2008; 23(8): 1326-1333.

270. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. J Bone Miner Res 2006; 21(10): 1550-1556.

271. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Fink HA, Bauer DC, Cawthon PM et al. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. Osteoporos Int 2008; 19(5): 615-623.

272. Orwoll E, Blank JB, Barrett-Connor E, Cauley J, Cummings S, Ensrud K et al. Design and baseline characteristics of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study: a large

observational study of the determinants of fracture in older men. Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 569-585.

273. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA et al. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. J Bone Miner Res 2009; 24(3): 475-483.

274. Burger H, Van Daele PL, Algra D, Van den Ouweland FA, Grobbee DE, Hofman A et al. The association between age and bone mineral density in men and women aged 55 years and over: the Rotterdam Study. Bone Miner 1994; 25(1): 1-13.

275. Hofman A, Grobbee DE, De Jong PTVM, Van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. Eur J Epidemiol 1991; 7(4): 403-422.

276. De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. J Bone Miner Res 1998; 13(10): 1587-1593.

277. Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, De Laet CE, Burger H, Seeman E et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004; 34(1): 195-202.

278. Van der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2002; 30(4): 643-648.

279. Thomas-John M, Codd MB, Manne S, Watts NB, Mongey AB. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. J Rheumatol 2009; 36(9): 1947-1952.

280. Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J, Spiliopoulos A, Slosman DO, Rochat T et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. Eur Respir J 1996; 9(11): 2378-2382.

281. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Chest 2000; 117(2): 476-481.

282. Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 1740-1746.

283. DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Osteologie 2006; 15(3): 198-216.

284. Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Osteodensitometrie: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Osteodensitometrie gemäß §135 Abs.1 SGB

V [Online]. 22.03.2000 [Zugriff am 04.03.2009]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-255/HTA-Osteodensitometrie.pdf.

285. LaCroix AZ, Buist DS, Brenneman SK, Abbott TA. Evaluation of three population-based strategies for fracture prevention: results of the osteoporosis population-based risk assessment (OPRA) trial. Med Care 2005; 43(3): 293-302.

286. Buist DS, LaCroix AZ, Brenneman SK, Abbott T III. A population-based osteoporosis screening program: who does not participate, and what are the consequences? J Am Geriatr Soc 2004; 52(7): 1130-1137.

287. Lord S, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? Ann Intern Med 2006; 144(11): 850-855.

288. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med 2001; 20(Suppl 3): 21-35.

289. Kuehn BM. Long-term risks of bisphosphonates probed. JAMA 2009; 301(7): 710-711.

290. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD002010.

291. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N Engl J Med 2010; 362(19): 1761-1771.

292. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. J Bone Miner Res 2009; 24(6): 1095-1102.

293. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX); a randomized trial. JAMA 2006; 296(24): 2927-2938.

294. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356(18): 1809-1822.

295. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, Kayan K, DeTakats D, Dey A et al. Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. J Bone Miner Res 2007; 22(1): 135-141.

296. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290(13): 1729-1738.

297. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M et al. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(10): 4879-4885.

298. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9): 3011-3019.

299. Preisinger E, Kerschan-Schindl K, Wöber C, Kollmitzer J, Ebenbichler G, Hamwi A et al. The effect of calisthenic home exercises on postmenopausal fractures: a long-term observational study. Maturitas 2001; 40(1): 61-67.

300. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res 1996; 11(12): 1961-1966.

301. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 1995; 98(4): 331-335.

302. Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kröger H, Komulainen M, Saarikoski S et al. The protective effect of hormone-replacement therapy on fracture risk is modulated by estrogen receptor alpha genotype in early postmenopausal women. J Bone Miner Res 2000; 15(12): 2479-2486.

303. McTiernan A, Wactawski-Wende J, Wu L, Rodabough RJ, Watts NB, Tylavsky F et al. Low-fat, increased fruit, vegetable, and grain dietary pattern, fractures, and bone mineral density: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. Am J Clin Nutr 2009; 89(6): 1864-1876.

304. Walsh SB, Altmann P, Pattison J, Wilkie M, Yaqoob MM, Dudley C et al. Effect of pamidronate on bone loss after kidney transplantation: a randomized trial. Am J Kidney Dis 2009; 53(5): 856-865.

305. Boone RH, Cheung AM, Girlan LM, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. Dig Dis Sci 2006; 51(6): 1103-1112.

306. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. Thorax 2004; 59(9): 761-768.

307. Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. Thorax 1994; 49(11): 1099-1102.

308. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1998; 339(5): 292-299.

309. Stempfle HU, Werner C, Echtler S, Wehr U, Rambeck WA, Siebert U et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. Transplantation 1999; 68(4): 523-530.

310. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P, Irwig L, Craig JC, Ensrud K et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. BMJ 2009; 338: b2266.

311. Compston J. Monitoring bone mineral density during antiresorptive treatment for osteoporosis. BMJ 2009; 338: b1276.

312. Cranney A, Welch V, Wells G, Adachi J, Shea B, Simon L et al. Discrimination of changes in osteoporosis outcomes. J Rheumatol 2001; 28(2): 413-421.

313. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Obstet Gynecol Surv 2000; 55(8): 498-499.

314. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002; 112(4): 281-289.

315. Watts NB, Lewiecki EM, Bonnick SL, Laster AJ, Binkley N, Blank RD et al. Clinical value of monitoring BMD in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis. J Bone Miner Res 2009; 24(10): 1643-1646.

316. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int 2005; 16(7): 842-848.

317. Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. Ann Intern Med 2002; 137(7): 598-602.

318. McLeod KM, Johnson CS. Identifying women with low bone mass: a systematic review of screening tools. Geriatr Nurs 2009; 30(3): 164-172.

319. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(9): 3404-3410.

320. De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CE, Van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1713-1720.

321. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forciea MA, Owens DK. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008; 149(6): 404-415.

322. National Osteoporosis Guideline Group. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK [Online].

2008 [Zugriff am 24.09.2009]. URL: http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Pocket_Guide_for_Healthcare_Professionals.pdf.

323. Blenk T. Vergleich von quantitativen Methoden zur Diagnose von prävalenten osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen [Dissertation]. Berlin: Charité; 2004. URL: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000001411.

324. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK et al. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? J Bone Miner Res 2005; 20(7): 1216-1222.

325. Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H. Health impact associated with vertebral deformities: results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). Osteoporos Int 1998; 8(4): 364-372.

326. O'Neill TW, Cockerill W, Matthis C, Raspe H, Lunt M, Cooper C. Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. Osteoporos Int 2004; 15(9): 760-765.

327. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [Online]. 01.2010 [Zugriff am 20.04.2010]. URL: http://www.nof.org/professionals/pdfs/NOF_ClinicianGuide2009_v7.pdf.

328. Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr: S3-Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. [Online]. 2006 [Zugriff am 19.09.2006]. URL: http://lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Langfassung%20DVO%20Leitlinie%2011-05-06.pdf.

329. Colon-Emeric CS, Lyles KW. Should there be a fracas over FRAX and other fracture prediction tools? Arch Intern Med 2009; 169(22): 2094-2095.

330. Borgstrom F, Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 2006; 17(10): 1459-1471.

331. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX: assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int 2008; 19(10): 1395-1408.

332. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008; 19(4): 385-397.

333. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007; 18(8): 1033-1046.

334. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX: WHO Fracture Risk Assessment Tool [Online]. 2010 [Zugriff am 20.04.2010]. URL: http://www.shef.ac.uk/FRAX.

335. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen TV. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram. Osteoporos Int 2010; 21(5): 863-871.

336. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Arch Intern Med 2009; 169(22): 2087-2094.

337. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. J Bone Joint Surg Am 2010; 92(3): 743-753.

338. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Bone density scanning: clinical effectiveness [Online]. 23.04.2010 [Zugriff am 11.05.2010]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/k0188_bone_density_scanning_htis-1-5.pdf.

339. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (review). Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD001155.

340. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD004523.

341. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (review). Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003376.

342. Boyle MP, Lechtzin N, Watts S. Zolendronate therapy for decreased bone density in adults with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2005; 40(Suppl 28): 535.

343. Haworth CS, Selby PL, Adams JE, Mawer EB, Horrocks AW, Webb AK. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. Thorax 2001; 56(4): 314-316.

344. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeen FWJM, Van den Borne BEE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34(1): 209-218.

345. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women [Online]. 10.2008 [Zugriff am 30.10.2008]. (NICE technology appraisal guidance; Band 160). URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA160guidance.pdf.

346. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk' [Online]. 09.2008 [Zugriff am 25.09.2009]. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/OsteoporosisEvidenceReviews190908.pdf.

347. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose: Berichtsplan (vorläufige Version); Auftrag D07-01; Version 0.1 [Online]. 06.08.2007 [Zugriff am 14.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/D07-01_Berichtsplan_vorlaeufige_Version_Osteodensitometrie_bei_primaerer_und_sekundaerer_Osteoporose.pdf.

348. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose: Amendment 1 zum Berichtsplan; Auftrag D07-01 [Online]. 19.05.2008 [Zugriff am 14.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/D07-01_Amendment_1_zum_Berichtsplan_Osteodensitometrie_bei_primaerer_und_sekundaerer_Osteoporose.pdf.

349. Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen: Langfassung. Osteologie 2009; 18(4): 304-324.

350. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(3): 1888-1896.

351. Conway S, Compston J, Cunliffe H, Dodd M, Elkin S, Haworth C et al. Bone mineralisation in cystic fibrosis: report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. London: Cystic Fibrosis Trust; 2007. URL: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Bone-Mineral-Booklet.pdf.

352. Brenckmann C, Papaioannou A. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD002010.

353. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK et al. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169(1): 77-82.

354. Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene BA, Lark RK et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(3 Pt 1): 941-946.

355. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. J Bone Miner Res 2006; 21(3): 388-396.

356. Caldeira RJ, Fonseca VM, Gomes SC Jr, Chaves CR. Prevalence of bone mineral disease among adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr (Rio J) 2008; 84(1): 18-25.

357. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. Thorax 2000; 55(9): 798-804.

358. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McL NR et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. Thorax 1999; 54(11): 961-967.

359. Henderson RC, Specter BB. Kyphosis and fractures in children and young adults with cystic fibrosis. J Pediatr 1994; 125(2): 208-212.

360. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2005; 4(1): 7-26.

361. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: deltaF508 mutation is an independent risk factor. Eur Respir J 2005; 25(1): 54-61.

362. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I et al. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(9): 951-957.

363. Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, Ioannidis G, O'Neill J, Webber C et al. Alendronate once weekly for the prevention and treatment of bone loss in Canadian adult cystic fibrosis patients (CFOS trial). Chest 2008; 134(4): 794-800.

364. Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. Ann Intern Med 1998; 128(3): 186-193.

365. Brenckmann C, Papaioannou A, Freitag A, Hennessey R, Hansen S, Ioannidis G et al. Osteoporosis in Canadian adult cystic fibrosis patients: a descriptive study. BMC Musculoskelet Disord 2003; 4: 13.

366. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. Thorax 2004; 59(2): 149-155.

367. Conway SP, Oldroyd B, Morton A, Truscott JG, Peckham DG. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. Thorax 2004; 59(8): 699-703.

368. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. Osteoporos Int 2001; 12(5): 366-372.

369. Rossini M, Viapiana O, Del Marco A, De Terlizzi F, Gatti D, Adami S. Quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis: correlation with bone mineral density and risk of vertebral fractures. Calcif Tissue Int 2007; 80(1): 44-49.

370. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. Chest 2006; 130(2): 539-544.

371. Kanis J, Melton LJ, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9(8): 1137-1141.

372. Diaz-Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Osteoporos Int 1997; 7(1): 59-64.

373. Looker A, Johnston C Jr, Wahner H, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III. J Bone Miner Res 1995; 10(5): 769-802.

374. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. J Intern Med 1998; 244(4): 271-292.

375. Genant H, Grampp S, Glüer C, Faulkner KG, Jergas M, Engelke K et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. J Bone Miner Res 1994; 9(10): 1503-1513.

376. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Osteoporos Int 2009; 11(897): 904.

377. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporos Int 1998; 8(5): 468-489.

378. Reginster JY, Janssen C, Deroisy R, Zegels B, Albert A, Franchimont P. Bone mineral density of the spine and the hip measured with dual energy X-ray absorptiometry: normal range and fracture threshold for western European (Belgian) postmenopausal females. Clin Rheumatol 1995; 14(1): 68-75.

379. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Zegels B, Denis G, Sarlet N et al. Prevention of osteoporosis in Liege: the history of the comprehensive health intervention plan at community level (CHIPAC); ten years later [Französisch]. Sante Publique 1996; 8(2): 139-150.

380. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. J Bone Miner Res 1998; 13(12): 1915-1923.

381. Mema HE, Meema S. Postmenopausal osteoporosis: simple screening method for diagnosis before structural failure. Radiology 1997; 164(2): 405-410.

382. Orwoll ES, Oviatt SK. Longitudinal precision of dual-energy X-ray absorptiometry in a multicenter study. J Bone Miner Res 1991; 6(2): 191-197.

383. Abrahamsen B, Gram J, Hansen TB, Beck-Nielsen H. Cross calibration of QDR-2000 and QDR-1000 dual-energy x-ray densitometers for bone mineral and soft-tissue measurements. Bone 1995; 16(3): 385-390.

384. Eddy DM, Johnston C, Cummings SR, Dawson-Hughes B, Lindsay R, Melton LJ et al. Osteoporosis: review of the evidence of prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. Osteoporos Int 1998; 8(Suppl 4): S1-S88.

385. Pocock NA, Sambrook PN, Nguyen T, Kelly P, Freund J, Eisman JA. Assessment of spinal and femoral bone density by dual x-ray absorptiometry: comparison of Lunar and Hologic instruments. J Bone Miner Res 1992; 7(9): 1081-1084.

386. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. Arthritis Rheum 2000; 43(3): 522-530.

387. Hoiberg M, Nielsen TL, Wraae K, Abrahamsen B, Hagen C, Andersen M et al. Population-based reference values for bone mineral density in young men. Osteoporos Int 2007; 18(11): 1507-1514.

388. Kröger H, Heikkinen J, Laitinen K, Kotaniemi A. Dual-energy X-ray absorptiometry in normal women: a cross-sectional study of 717 Finnish volunteers. Osteoporos Int 1992; 2(3): 135-140.

389. Pearson J, Dequecker J, Henley M, Bright J, Reeve J, Kalender W. European semi-Anthropomorphic spine phantom for the calibration of bone densitometers: assessment of precision, stability and accuracy. Osteopros Int 1995; 5(3): 174-184.

390. Hakulinen MA, Saarakkala S, Toyras J, Kröger H, Jurvelin JS. Dual energy x-ray laser measurement of calcaneal bone mineral density. Phys Med Biol 2003; 48(12): 1741-1752.

391. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP et al. Proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporos Int 1995; 5(5): 389-409.

392. Hegeman JH, Oskam J, Van der Palen J, Ten Duis HJ, Vierhout PA. The distal radial fracture in elderly women and the bone mineral density of the lumbar spine and hip. J Hand Surg Br 2004; 29(5): 473-476.

393. McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillian C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2003; 14(12): 1028-1034.

394. Genant HK, Wu CY, Van Kuijc C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8(9): 1137-1148.

395. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. J Clin Densitom 2000; 3(3): 281-290.

396. Hongsdusit N, Von Mühlen D, Barrett-Connor E. A comparison between peripheral BMD and central BMD measurements in the prediction of spine fractures in men. Osteoporos Int 2006; 17(6): 872-877.

397. Szulc P, Montella A, Delmas PD. High bone turnover is associated with accelerated bone loss but not with increased fracture risk in men aged 50 and over: the prospective MINOS study. Ann Rheum Dis 2008; 67(9): 1249-1255.

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

399. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. Lancet 2001; 357(9253): 342-347.

400. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, MacDonald P, Spratt P, Freund J et al. Bone loss after heart transplantation: a prospective study. J Heart Lung Transplant 1994; 13(1 pt 1): 116-120.

401. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Schneider R, Spiera H et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Calcif Tissue Int 1996; 58(2): 73-80.

402. Heijckmann AC, Drent M, Dumitrescu B, De Vries J, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Wolffenbuttel BHR et al. Progressive vertebral deformities despite unchanged bone mineral density in patients with sarcoidosis: a 4-year follow-up study. Osteoporos Int 2008; 19(6): 839-847.

403. Heijckmann AC, Huijberts MS, De Vries J, Menheere PP, Van der Veer E, Kruseman AC et al. Bone turnover and hip bone mineral density in patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2007; 24(1): 51-58.

404. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

405. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008

406. Simon M, Hausner E, Ivanova G, Kaiser T. Sensitivität der Freitext- und Schlagwortelemente von RCT-Methodenfiltern zur Identifikation von "In-Process-Citations" in Medline [Online]. In: EbM 2008: Evidenzbasierte Primärversorgung und Pflege; 9. Jahrestagung Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin und Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pflegewissenschaft; 22.-23.03.2008; Witten, Deutschland. 12.02.2008 [Zugriff am 02.12.2008]. URL: http://www.egms.de/en/meetings/ebm2008/08ebm51.shtml.

407. Lems W, Dijkmans B. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 1998; 57(6): 325-327.

408. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Belle Mead: Excerpta Medica; 1999.

409. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: NOF; 2003.

410. Reginster JY, Ben SW, Viethel P, Micheletti MC, Chevallier T, Audran M. Validation of OSIRIS, a prescreening tool for the identification of women with an increased risk of osteoporosis. Gynecol Endocrinol 2004; 18(1): 3-8.

411. Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Ross PD. Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. Curr Ther Res Clin Exp 2001; 62(8): 586-594.

412. Hochberg M, Tracy JK, Van der Klift M, Pols H. Validation of a risk index to identify men with an increased likelihood of osteoporosis. J Bone Miner Res 2002; 17(Suppl 1): S231.

413. Adler RA, Tran MT, Petkov VI. Performance of the Osteoporosis Self-assessment Screening Tool for osteoporosis in American men. Mayo Clin Proc 2003; 78(6): 723-727.

414. Black D, Palermo L, Pearson J. SOFSURF: a simple useful risk factor system can identify the large majority of women with osteoporosis. Bone 1998; 23(Suppl 1): S605.

415. Bone HG, Downs RW, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(1): 265-274.

416. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. J Am Soc Nephrol 2008; 19(7): 1430-1438.

417. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. Bone 2009; 44(6): 1049-1054.

418. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343(9): 604-610.

419. Palomba S, Manguso F, Orio F, Russo T, Oppedisano R, Sacchinelli A et al. Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. Menopause 2008; 15(4 Pt 1): 730-736.

420. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2008; 58(6): 1687-1695.

421. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. Rheumatol Int 2009; 29(3): 311-315.

422. Siggelkow H, Schnell R, Press A, Hennies B, Funke M, Ramadori G et al. Vergleichende Querschnittsuntersuchung der Knochendichte von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen mit DXA und Ultraschall.; 2000.

423. Nordstrom A, Eriksson M, Stegmayr B, Gustafson Y, Nordstrom P. Low bone mineral density is an independent risk factor for stroke and death. Cerebrovasc Dis 2009; 29(2): 130-136.

424. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N et al. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem
3215. J Bone Miner Res 2009; 24(3): 543-557.

Anhang A – Herleitung der Annahme zu FIT II

Wie in Abschnitt 5.2.5.1.1 beschrieben, wurde für den vorliegenden Bericht die Annahme getroffen, dass die Rate der osteoporosetypischen nicht vertebralen Vorfrakturen bei FIT II unterhalb von 20 % liegt. Diese Annahme beruht auf einer Herleitung auf Basis von Informationen der Publikationen zur Studie FIT und wird nachfolgend detailliert beschrieben. Hierfür wurden die Informationen aus den eingeschlossenen Publikationen herangezogen. In den Publikationen gab es leichte Abweichungen in den Angaben zur Anzahl der Frauen. Abbildung 65 zeigt die Verteilung der Frauen mit nicht vertebralen Vorfrakturen auf die nach T-Score stratifizierten Subgruppen.

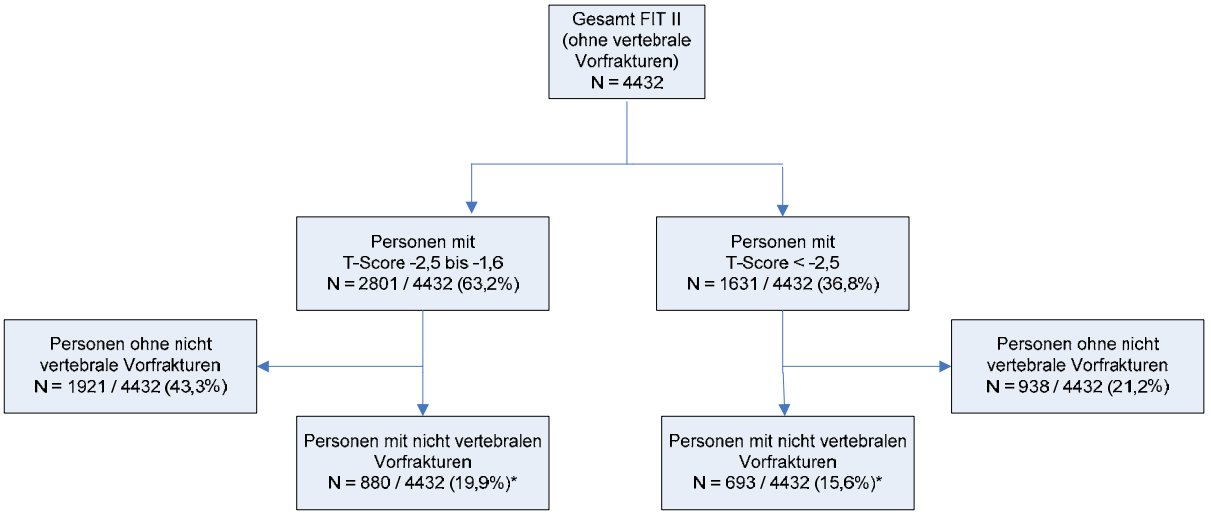


Abbildung 65: FIT – Verteilung der Frauen mit nicht vertebralen Vorfrakturen auf die nach Knochendichte stratifizierten Subgruppen

Betrachtet man ausschließlich die 1573 Frauen mit nicht vertebralen Vorfrakturen der gesamten FIT-II-Population ergeben sich folgende Anteile:

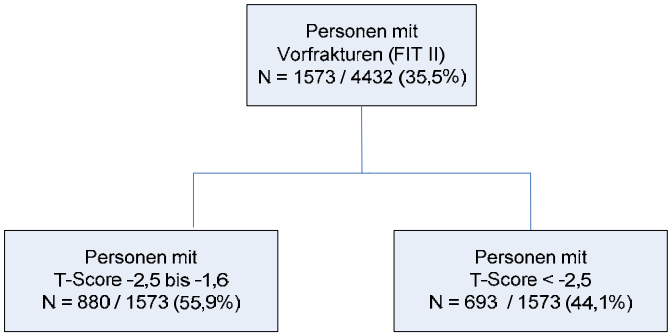


Abbildung 66: FIT – Verteilung der Frauen mit nicht vertebralen Vorfrakturen auf die nach Knochendichte stratifizierten Subgruppen

Ryder et al. 2008 [134] beschrieben für die Population mit einem T-Score zwischen -2,5 und -1,6 die Lokalisationen der nicht vertebralen Frakturen sowie deren Häufigkeit. Die Frakturen waren im Mittel 8,26 (Spannweite 0 bis 32) Jahre vor der Baselineerhebung aufgetreten. Darunter waren Frakturen an folgenden Lokalisationen: Handgelenk (26,4 %), Fußgelenk, Ferse und Fuß (24,7 %), Gesicht, Finger, Zehen, Schädel (14,6 %), Arm und Schulter (10,5 %), Beine (8,3 %), Rippen (7,2 %), Hüfte und Becken (2,8 %), Hand (2,6 %). Andere Frakturen machten laut Ryder et al. weniger als 1 % aus.

Von diesen Frakturarten können Handgelenk- und Hüft- / Beckenfrakturen als „osteoporose-typisch“ interpretiert werden. Dies führt zu einem Anteil von 29,7 % (26,4 % + 2,8% [Handgelenk + Hüfte / Becken]). Hiervon ausgehend hätte von den 880 Frauen mit vertebraler Vorfraktur und einem T-Score zwischen -2,5 und -1,6 ca. ein Drittel der Frauen osteoporose-typische Vorfrakturen (N = 293 Frauen). Dies entpricht, gemessen an allen Frauen mit einem T-Score zwischen -2,5 und -1,6 (N = 2801), einem Anteil von 10,5 %.

Für die Subgruppe der Frauen mit einem T-Score < -2,5 fehlen solche Informationen in den Publikationen. Geht man von der konservativen Annahme aus, dass in der Gruppe T < -2,5 zwei Drittel der Frauen mit nicht vertebraler Vorfraktur eine osteoporosetypische Vorfraktur gehabt haben, entspräche dies 462 Frauen (= 693 * 2/3), die, gemessen an allen Frauen mit einem T-Score < -2,5 (N = 1631), einen Anteil von 28,3 % ausmachen.

In der Summe würden die 293 und 462 Frauen, bezogen auf alle Frauen (N = 4432) von FIT II, einem Anteil von 17 % entsprechen. Diese Rate würde das Einschlusskriterium des vorliegenden Berichts erfüllen und wurde als Begründung für den Einschluss herangezogen.

Anhang B – Teilziel 3: Detaillierte Tabellen zu Studien zur diagnostischen Güte

B1 – Quantitative Ultraschallverfahren

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Goemaere 2002	235	76 (72-87)[f]	n. g.	Z-Scores: -0,19 (0,92)	-0,06 (1,14)	n. g.	Trochanter: -0,03 (0,97) Intertrochanter: 0,08 (0,97) Ward'sches Dreieck: -0,27 (0,77)	trifft nicht zu	BMI: 26,5 (16,9-37,5)[f]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Ayers 2000	312	62,0 (9,0) (50-85)[n]	n. g.	T-Scores: -1,07 (1,37)[i]	-1,28 (1,13)	-1,69 (1,23)	n. g.	48,5 (5,5) (26-58)[g]	Gewicht: 8,4 (13,3) kg Größe: 159 (6,5) cm Medikation[h]: N = 129 (41 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	**Popu-lation N**[b]	**Alter in Jahren**[c]	**Personen mit Vor-frakturen n / N (%)**	**Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)**[c]				**Zeit nach Einsetzen der Menopause**[d]	**Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)**[c, e]
				Messort Wirbelsäule	**Messort Hüfte**	**Messort Schenkelhals**	**Andere Messorte**		
Bachman 2002	314	62 (45-89)[j]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 69,4 kg[k, v]
	Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter:								
	86	*51 (45-54)[j]*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*Gewicht: 72,6 kg[k, v]*
	118	*59 (55-65)[j]*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*Gewicht: 69,4 kg[k, v]*
	110	*72(66-89)[j]*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*Gewicht: 67,1 kg[k, v]*
Boonen 2005	221[l]	Gesamtgruppe:							
		60,9 (7,2)[m]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,1 (4,6)[m]
		Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Osteoporosestatus (ja / nein)							
		nein: 60,0 (7,0)		*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*BMI: 25,7 (4,6)*
		ja: 65,1 (6,4)		*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*BMI: 22,6 (3,7)*
Boyanov 2002	100[l]	48,5 (7,6)	n. g.	T-Score:				5,4 (4,5)	BMI: 24,1 (4,3)
				-2,06 (1,08)	n. g.	n. g.	n. g.		
				Z-Score:					
				-1,36 (0,99)	n. g.	n. g.	n. g.		
Cook 2005	208[l]	59,7 (29-87)[n]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	15,4 (0-54)[n]	BMI: 25,4 (15,7-43)[n]
Damilakis 2001	453[l]	(20-79)[o]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popu-lation N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Dane 2008	*Subgruppenanalysen, stratifiziert nach menopausalem Status:*								
	Prämenopausal:								
	165	*42,1 (3,9)*	*n. g.*	*-0,98 (0,80)*	*n. g.*	*-1,40 (0,24)*	*n. g.*	*Max. 1 Jahr*	*BMI: 25,3 (5,3)*
	Postmenopausal:								
	186	*59,5 (4,8)*	*n. g.*	*-2,48 (0,60)*	*n. g.*	*-2,20 (0,42)*	*n. g.*	*Mind. 1 Jahr*	*BMI: 27,5 (6,2)*
Diez-Perez 2003	Gesamtgruppe:								
	267	72,6 (5,3)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.[p]	n. g.	n. g.	n. g.
	Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Osteoporosestatus (ja / nein)								
	ja:								
	149	*73,6 (5,37)*	*44 / 149 (29,5)*	*T-Scores:*				*47,8 (6,09)[g]*	*BMI: 27,2 (4,1)*
				n. g.	*-2,30 (0,79)*	*-3,30 (0,56)*	*n. g.*		
				Z-Scores:					
				n. g.	*-0,37 (0,75)*	*-0,70 (0,68)*	*n. g.*		
	nein:								
	118	*71,3 (4,93)*	*19 / 118 (16,1)*	*T-Scores:*				*49,2 (5,69)[g]*	*BMI: 29,1 (4,6)*
				n. g.	*-0,98 (0,80)*	*-1,70 (0,68)*	*n. g.*		
				Z-Scores:					
				n. g.	*0,78 (0,76)*	*0,60 (0,73)*	*n. g.*		
Dubois 2001	217	54 (14)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25 (4)[m]

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Falgarone 2004	106[l]	65,4 (8,5) (47-85)[n]	26 / 106 (25)	T-Scores: -2,33 (1,34) (-4,57-1,64)[n]	-2,04 (1,08) (-4,90-0,17)[n]	n. g.	n. g.	16,4 (9,9) (0-41)[n]	Gewicht: 58,9 (9,3) (41-88) kg[n] Größe: 157 (7) (145-175) cm[n] Medikation[q]: N = 47 (44 %)
Hamidi 2008	180[l]	57,22 (7,85)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	47,77 (5,44)[g]	BMI: 27,07 (4,50)
Harethar-son 2001	297	70[r] (n. g.)	124/ 297 (41,8)	n. g.	-1,36 (1,1)	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 70 (12,8) kg Größe: 163 (5,4) cm
Langton 2000	91[l]	56,9 (9,6) (31-84)[n]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Larijani 2005	420[l]	58 (7) (45-80)[n]	n. g.[s]	n. g.[t]	n. g.	n. g.	n. g.	10 (8)	BMI: 28 (6)
Lippuner 2000	110[l]	61,5 (8,4) (44-80)[n]	n. g.	T-Score: -1,4 (1,3)	n. g.	-1,4 (1,0)	n. g.	n. g.	Gewicht: 65 (10,5) kg Größe: 160,4 (6,3) cm Hormonersatzthera-pie: N = 31 (28 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	**Popu-lation N**[b]	**Alter in Jahren**[c]	**Personen mit Vor-frakturen n / N (%)**	**Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)**[c]				**Zeit nach Einsetzen der Menopause**[d]	**Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)**[c, e]
				Messort Wirbelsäule	**Messort Hüfte**	**Messort Schenkelhals**	**Andere Messorte**		
Macia Pareja 2003	30	Gesamtgruppe[m]:							
		61 (9)	8 / 30 (27)[u]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 30,6 (4,2) Medikation: N = 2 (6 %)
		Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Osteoporosestatus (ja / nein)							
		ja:							
		62 (9)	*3 / 13 (23)*[u]	*T-Scores:* *-3,36 (0,59) ohne Angabe des Messortes*				*48 (6)*[g]	*BMI: 30,05 (3,86)* *Medikation: 14 %*
		nein:							
		61 (9)	*5 / 17 (29)*[u]	*T-Scores:* *-1,51 (0,69) ohne Angabe des Messortes*				*46 (8)*[g]	*BMI: 31,07 (4,46)* *Medikation: 0 %*
Naganathan 1999	326	58,5[v]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	N = 255 (78 %)	n. g.
Nairus 2000	420[w]	50,2 (3,0)[x]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.[y]	n. g.
Omodei 2008	224	57,9 (6,2)	n. g.	-1,5 (1,4)	n. g.	-1,2 (1,0)	n. g.	48,9 (4,9)[g]	BMI: 24,2 (3,3)
Pfister 2003	38	n. g.[z]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Rosenthall 1997	2500	57,8 (12,8) (20-93)[n]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popu-lation N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Sim 2000	46	67 (50-80)[aa]	46 / 46 (100)[bb]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Sim 2005	115	69 (40-80)[aa]	22 / 115 (19)[cc]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Trimpou 2009	Messzeitpunkt 1: Studienbeginn								
	80	63 (6)	48 / 80 (60)[dd]	-2,70 (0,95)	n. g.	-1,64 (0,81)	Trochanter: -0,99 (0,84) Ward'sches Dreieck: -2,20 (0,80)	n. g.	BMI: 24,6 (3,2)
	Messzeitpunkt 2: 7-Jahres-Follow-up								
	79	n. g.	51 / 79 (65)[dd]	-2,61 (0,84)	n. g.	-1,76 (0,78)	n. g.	n. g.	BMI: 24,6 (3,2)
Tuna 2008	122	56,3 (8,7)	n. g.	-1,0 (1,7)	n. g.	-0,7 (1,2)	Trochanter: -0,9 (1,1) Ward'sches Dreieck: -1,7 (1,1)	11,4 (10,1)[ee]	BMI: 27,8 (4,1)
Young 1993	578	50-54[ff]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose									
Zustand nach Organtransplantation									
Diaz-Guerra 2006	140[l] m = 109 w = 31	53,6 (12,5)[gg]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 26,6 (4,7)[m]
Mack-Shipman 2004	37 m = 16 w = 21	43,1 (1,3)	n. g.	T-Scores: -1,15 (0,22)	1,22 (0,20)	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: m: 83 (5) kg w: 69 (3) kg Gesamt: 75 (2,9) kg
Mondry 2001	47 m = 19 w = 28	49,8 (12,7) (21-73)[n]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Kortikosteroide[hh]: 4,8 (3,1), (0-15)[n]
Pajouhi 2005	42[l] m = 20 w = 22	40,2 (11,9)[ii] (21-66)[n]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 23,8 (4,0) (15,4-34,4)[n] Kortikosteroide[jj]: 12,70 (11,71) (2,82-68,44)[n]
Hämodialysetherapie									
Taal 2003	106[kk] m = 48 w = 40	58 (17)[ii] (18-87)[n]	n. g.	T-Score: -0,31 (2,25) Z-Score: 0,56 (2,22)	-1,25 (1,37) -0,48 (1,21)	-1,51 (1,38) -0,40 (1,22)	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	**Popu-lation N**[b]	**Alter in Jahren**[c]	**Personen mit Vor-frakturen n / N (%)**	**Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)**[c]				**Zeit nach Einsetzen der Menopause**[d]	**Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)**[c, e]
				Messort Wirbelsäule	**Messort Hüfte**	**Messort Schenkelhals**	**Andere Messorte**		
Rheumatische Erkrankungen									
Hermann 2005	226 m = 56 w = 170	62,21 (2,1)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Jansen 2003	m = 35 w = 15	52 (12) (26-75)[n]	12/ 50 (24)	T-Scores: -0,82 (1,73)	n. g.	-1,46 (1,12)	n. g.	n. g.	BMI: 30,5 (18,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popu-lation N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen									
Jahnsen 1999	110 m = 44 w = 66	Gesamtgruppe: n. g.	29 / 110 (26)[ll]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
		Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Erkrankung:							
		Morbus Crohn:							
	m = 21 *w = 32*	*36 (21-75)[f]*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*BMI: 23,2 (4,3)* *Raucher: N = 30 (57 %)* *Kortikosteroide: N = 36 (68 %)*
		Colitis ulcerosa:							
	m = 23 *w = 34*	*38 (21-75)[f]*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*BMI: 25,0 (5,0)* *Raucher: N = 17 (30 %)* *Kortikosteroide: N = 26 (46 %)*

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popu-lation N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Fortsetzung)									
Javaid 2001[mm]	118[nn] m = 53 w = 65	48 (16)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 70 (3) Raucher[oo]: N = 72 (61 %)	n. g.
Turk 2007	126[pp] m = 63 w = 63	34,9 (12)	28 / 126 (22)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 21,6 (5) Kortikosteroide: N = 77 (61 %)
Mukoviszidose									
Flohr 2002	75[l] m = 38 w = 37	25,3 (0,8)[qq]	11 / 55 (20)	T-Scores: -1,40 (0,17)[qq]	n. g.	-0,54 (0,16)[qq]	n. g.	n. g.	BMI: 19,9 (0,3) Kortikosteroide: oral: 20 % inhalativ: 60 %

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Verschiedene Grunderkrankungen									
Börger 2003	407	Gesamtgruppe: 50 (15,0)		T-Scores: n. g.	-1,32 (1,56) (-5,9-5,2)[n]	n. g.	-1,39 (1,32) (-6,7-3,1)[n]	n. g.	n. g.
		Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Geschlecht:							
	m = 178	*m: 48 (14) (17-76)[rr]*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*
	w = 229	*w: 51 (16) (18-85)[rr]*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*	*n. g.*

BMI = Body-Mass-Index (in kg/m^2, sofern nicht anders angegeben); FEV_1 = forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde / Einsekundenkapazität (Atemstoßtest nach Tiffeneau); L = Lendenwirbel; m = männlich; n = Anzahl Ereignisse; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; NTx = N-Telopeptide des Typ-I-Kollagens; w = weiblich

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt getrennt nach Population. Ihre Trennung erfolgt über eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.
b: Angaben zu den ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt (da sich die Basisdaten zumeist auf ebendiese bezogen).
c: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
d: Angabe in Jahren, sofern nicht anders vermerkt.
e: Angaben von Gewicht und Größe wurden bei Bedarf zur einheitlichen Darstellung umgerechnet, BMI als kg/m^2 angegeben. Als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben, sofern nicht anders vermerkt.
f: Angabe als Median und Spannweite in Klammern.
g: Angabe bezieht sich auf Alter bei Einsetzen der Menopause.

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

h: Östrogen, Kalzitonin, Alendronat.
i: L1 bis L4.
j: Angabe als Mittelwert und Spannweite in Klammern.
k: Eigene Umrechnung: englische Pfund in Kilogramm.
l: Diese Angabe bezieht sich auf die Anzahl der eingeschlossenen Probanden. Da weitere Angaben zum Publikationsfluss fehlten, wurden die Auswertungen aufgrund der Annahme vorgenommen, dass alle eingeschlossenen Teilnehmer auch ausgewertet wurden.
m: Eigene Berechnung für die Gesamtgruppe aus den Teilgruppen.
n: Angabe als Spannweite.
o: Angabe vermutlich als Spannweite; Angabe eines Lagemaßes fehlte.
p: Goldstandard.
q: Hormonersatztherapie oder Bisphosphonate.
r: Aus den Angaben der Publikation lässt sich schließen, dass die Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Durchführung 70 oder 71 Jahre alt waren.
s: Patienten mit vertebralen Frakturen und Hüftfrakturen waren ausgeschlossen.
t: Nicht angegeben für die gesamte Stichprobe (es wurden nur für die osteoporotischen Probandinnen T-Scores berichtet).
u: Angaben beziehen sich auf Anamnesedaten + Alter > 45 Jahre.
v: Angabe als Mittelwert, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.
w: Prämenopausal: N = 222, postmenopausal: N = 198, postmenopausal + Hormontherapie: N = 113.
x: Prämenopausal: 48,8 (2,7), postmenopausal: 51,7 (2,6), postmenopausal + Hormontherapie: 51,5 (2,7).
y: Postmenopausal: 2,9 (0,3), postmenopausal + Hormonersatztherapie: 2,7 (0,3).
z: Das Einschlusskriterium war: Alter ≥ 50 Jahre.
aa: Angaben als Mittelwert und vermutlich Spannweite in Klammern.
bb: Aufgrund definierter Selektionskriterien.
cc: Angaben laut Überweisungsgrund.
dd: Eigene Berechnung: Prozentangabe.
ee: Eigene Berechnung: Umrechnung von Monaten in Jahre.
ff: Angabe des Lagemaßes fehlte, Angabe des Variabilitätsmaßes vermutlich als Spannweite.
gg: Eigene Berechnung der Standardabweichung.
hh: Angabe als Dosis in mg.
ii: Angabe als Mittelwert und vermutlich Standardabweichung in Klammern.
jj: Angabe in g.
kk: Alle weiteren Angaben beziehen sich allerdings auf die 88 ausgewerteten Personen.
ll: Insgesamt waren es 35 Frakturen bei den 29 Patienten.
mm: Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe, diese wurden teilweise aus den Daten für die Teilgruppen errechnet.

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

nn: Diese Angaben beziehen sich auf die eingeschlossene Population (N = 111; Kortikoideinnahme: stetig: N = 20, intermittierend: N = 55 und nie: N = 25 [Unterscheidung in Frauen und Männer fehlte]). Ausgewertet wurden nur Probanden mit stetiger und intermittierender Einnahme.
oo: Angaben beziehen sich auf Menschen, die jemals geraucht haben.
pp: Basisdaten wurden für die eingeschlossene Population angegeben. Ausgewertet wurden allerdings nur N = 92 Teilnehmer.
qq: Angaben als Mittelwert und Standardfehler in Klammern.
rr: Angabe vermutlich als Spannweite.

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte[d]			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Goemaere 2002	Hologic QDR-1000+ (Bedford, Massachusetts, USA)	Hüfte[f]	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g], [h]	N = 91 junge Männer im Alter von 22-40 Jahren	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben): ganzer Femur: 1,1 % Schenkelhals: 1,4 % Trochanter: 1,3 % Intertrochanter: 1,4 % Ward´sches Dreieck: 4,9 %
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Ayers 2000	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	T ≥ -0,99[g]	-1 ≥ T ≥ -2,49[g]	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben)
Bachman 2002	Lunar DPX-L (n. g., USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	-1 > T > -2,49[g]	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	nach Herstellerangaben (NHANES-III)	n. g.
Boonen 2005	Hologic QDR-4500a (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Hüfte	n. g.	n. g.	T < -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	eigene nationale Referenzpopulation[i]	Kurzzeit-Präzisionsfehler: < 1 %
Boyanov 2002	Hologic QDR-4500a-Elite (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4)	n. g.	n. g. T ≤ -1,0[j]	T ≤ -2,5[g]	nach Herstellerangaben (NHANES-III)	In-vivo-Präzision:1,1 % In-vitro-Präzision (Phantomerhebungen): 0,44 %

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte[d]			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Cook 2005	Hologic QDR-4500C (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	T ≤ -1,0	T ≤ -2,0	T ≤ -2,5 gemessen an mindestens einem Messort	nach Herstellerangaben	n. g.
Damilakis 2001	Hologic QDR-1000 Plus (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g]	eigene Referenzpopulation: N = 71 Frauen im Alter von 20-35 Jahren	In-vivo-Präzision (27 unabhängige Messungen): 1,3 %
Dane 2008	Hologic QDR-4500 (n. g.)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	nach Herstellerangaben (Lunar Achilles Express)	n. g.
Diez-Perez 2003	Hologic QDR-4500 SL™ (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g]	nach Herstellerangaben[k]	In-vivo-Präzision: 1,65 %
Dubois 2001	Lunar Expert-XL (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	-1 > T > -2,5[g]	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	nach Herstellerangaben	tägliche Kalibrierung: In-vivo-Präzision: Wirbelsäule: 1,3 % Hüfte / Schenkelhals: 1,6 %
Falgarone 2004	Hologic QDR-4500 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule Hüfte	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[l] gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	n. g.
Hamidi 2008	Lunar DPX-MD Densitometer (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule Hüfte	T > -1,0[g]	-1,0 > T > -2,5[g]	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte[d]			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Haretharson 2001	Hologic QDR-2000 (n. g.)	Wirbelsäule (L2-L4)[m] Hüfte links	T > -1,0[g]	-1,0 ≥ T ≥ -2,5[g]	T < -2,5[g] Auswertungen für Einzelmessorte	n. g.	LWS: 1,0 %[n] Hüfte: 1,6 %[n]
Langton 2000	Lunar DPX-L (n. g.)	Wirbelsäule Schenkelhals	T ≥ -1,0[g]	-1,0 > T > -2,5[g]	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	nach Herstellerangaben	n. g.
Larijani 2005	Lunar (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Trochanter	T > -1,0[g]	-1,0 ≥ T ≥ -2,5[g]	T < -2,5[g] Auswertungen für Einzelmessorte	nach Herstellerangaben	n. g.
Lippuner 2000	Hologic QDR-1000W[00] (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T < -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	eigene Referenzpopulation: N = 318 normale, kaukasische Frauen aus dem Einzugsgebiet Bern	tägliche Qualitätssicherung, In-vivo-Präzision: Präzisionsfehler 1,1 % In-vitro-Präzision: Präzisionsfehler 0,3 %
Macia Pareja 2003	n. g.	Wirbelsäule	T > -1,0[g]	-1,0 > T ≥ -2,5[g]	T < -2,5[g]	n. g.	n. g.
Naganathan 1999	Hologic QDR-450 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	T > -1,0[g]	-1,0≥ T ≥ -2,5[g]	T < -2,5 gemessen an mindestens einem Messort	eigene Referenzpopulation: N = 50 Frauen von 20-30 Jahren (Teilnehmerinnen der Zwillingsstudie)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte[d]			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Nairus 2000	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	n. g.	T < -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	nach Herstellerangaben (NHANES-III)	Wirbelsäule: 0,76 % Schenkelhals: 1,41 % Hüfte: 0,91 %
Omodei 2008	GE Lunar DPX (n. g.) Hologic QDR-4500 (n. g.)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	nach Herstellerangaben	n. g.
Pfister 2003	Hologic 1000 (n. g.)	Hüfte	T > -1,0[g, o]	-1,0 ≥ T > -2,5[g, o]	T ≤ -2,5[g, o]	n. g.	tägliche Qualitätssicherung, Phantommessungen, Hüfte: < 1 %
Rosenthall 1997	Lunar DPX (n. g.)	Wirbelsäule Schenkelhals	n. g.	-1,0 ≥ T ≥ -2,5[g]	T < -2,5[g] Auswertungen für Einzelmessorte	n. g.	n. g.
Sim 2000	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	n. g.
Sim 2005	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	n. g.	n. g.	T < -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte[d]			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Trimpou 2009	Lunar DPX-L (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4)[p]	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g]	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherung mittels Phantomerhebung[q] LWS: 1%[r] Präzisionsfehler[s] LWS: 0,81%
Tuna 2008	Norland XR 36 (Norland Medical Systems Inc., Fort Atkinson, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals (rechts) Trochanter Ward'sches Dreieck	T > -1,0	T < -1,0[l]		nach Herstellerangaben	n. g.
Young 1993	Lunar DPX (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Qualitätssicherung durch Phantommessungen, Messort n. g.: 0,78 %
			gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessorte				

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte[d]			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose							
Zustand nach Organtransplantation							
Diaz-Guerra 2006	Hologic QDR-4500 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	Standarddaten aus Spanien[t]	n. g.
Mack-Shipman 2004	Hologic QDR 2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	n. g.	T ≤ -1,0	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	Referenzpopulation NHANES-III[u]	Präzisionsfehler: Hüfte: 1,3 % Wirbelsäule: 1,2 %
Mondry 2001	Lunar Expert XL Densitometer (Madison, Wisconsin, USA)	Schenkelhals	n. g.	-1 > T > -2,5[g]	T < -2,5[g]	nach Herstellerangaben	n. g.
Pajouhi 2005	GE-Lunar DPX-MD Densitometer (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals ganzer Femur	T > -1,0 Auswertungen für Einzelmessorte	-1 > T > -2,5[g]	T ≤ -2,5[g]	nach Herstellerangaben	n. g.
Hämodialysetherapie							
Taal 2003	Lunar Expert XL Densitometer (n. g.)	Schenkelhals	n. g.	-1 > T > -2,5[g]	T ≤ -2,5[g]	junge, normale Population (nicht näher beschrieben)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte[d]			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Rheumatische Erkrankungen							
Hermann 2005	Prodigy-Lunar (n. g.)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g] Auswertungen für Einzelmessorte	n. g.	n. g.
Jansen 2003	Hologic (Waltham, Massachusetts, USA) oder Lunar (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule Schenkelhals	n. g.	-1 > T > -2,5[g] Auswertungen für Einzelmessorte	T < -2,5[g]	n. g.	n. g.
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen							
Jahnsen 1999	Lunar DPX-1	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Ganzkörper	Z ≤ -1,0 gemessen an mindestens einem Messort			eigene Referenzpopulation: N = 385 gesunde Norweger	Wirbelsäule (L2-L4): 1,0 % Schenkelhals: 2,5 % Ganzkörper: 0,7 %
Javaid 2001	Hologic QDR 2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	T ≤ -1,5[v]			n. g.	Schenkelhals / Wirbelsäule: < 2 %
Turk 2007	Delphi W S / N 700483 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	n. g.	-1 > T > -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	T < -2,5[g]	nach Herstellerangaben	n. g.
Mukoviszidose							
Flohr 2002	Lunar DPX-IQ (Bad Nauheim, Deutschland)	Schenkelhals	T > -1,0	-1 < T< -2,5	T < -2,5	nach Herstellerangaben (junge, gesunde Kontrolle)	Messort n. g.: ca. 1-1,5 % (0,01-0,015 g/cm^2)

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte[d]			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Verschiedene Grunderkrankungen							
Börger 2003	Hologic QDR-1000^{TM} (Siemens, Erlangen, Deutschland)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T < -2,5 gemessen an mindestens einem Messort	gesunde 30-jährige Personen (nicht näher beschrieben)	n. g.

L = Lendenwirbel; N = Anzahl der Personen; n. g. = nicht genannt; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt getrennt nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt über eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.
b: Mit Gerätehersteller, Modell (Ort, Land), sofern angegeben.
c: Es werden nur die Messorte, die in der jeweiligen Studie zur Diagnosesicherung herangezogen wurden, aufgeführt, für die Auswertungen zu Testgütekriterien vorlagen.
d: Definierte Kriterien für die Diagnosestellung durch den Referenztest (zentrale DXA).
e: Als Variationskoeffizienten angegeben, sofern nicht anders vermerkt
f: In dieser Publikation waren die Angaben zum Messort nicht ganz nachvollziehbar: So verwendeten die Autoren den Begriff „proximaler Femur“, was mit „ganzer Hüfte“ gleichzusetzen ist. Allerdings steht dies im Widerspruch zu anderen Angaben, aus denen hervorgeht, dass proximaler Femur und gesamte Hüfte nicht synonym verwendet werden.
g: Gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO).
h: Für Männer wurden in Anlehnung an die WHO-Kriterien für Frauen arbiträre Werte festgelegt. Als Referenzkollektiv diente eine lokale Population von 91 jungen, erwachsenen Männern im Alter von 22 bis 40 Jahren.
i: Nach Boonen [195].
j: Als „Risikopopulation“ bezeichnete Gruppe.
k: Als Referenz in der Publikation angegeben: V.9.03C., November 1999 (nicht näher beschrieben).
l: Nach Kanis et al. 1994 [371].
m: Hierzu wurden jedoch keine Ergebnisse berichtet. Die berichteten Auswertungen zu den Gütekriterien beziehen sich auf den Messort Hüfte.
n: Unklar, welches Varianzmaß angegeben wurde.
o: Diese Angaben waren nicht eindeutig aus einer Grafik ablesbar.
p: Es wurden zwar noch weitere Messorte berichtet, die aber für die Diagnosesicherung nicht relevant waren. Daher wurden diese hier nicht extrahiert.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

q: Zusätzlich: Einmal pro Jahr anhand eines europäischen Phantoms.
r: Standardabweichung bei Wiederholungsmessungen.
s: Des Scanners (Wiederholungsmessungen, N = 10 gesunde Personen).
t: Nach Díaz Curiel et al. 1997 [372].
u: Nach Looker et al. 1995 [373].
v: Entsprechend Angaben der Leitlinie nach Eastell et al. 1998 [374].

Tabelle 71: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen

Studienname[a]	**$N_{Einschluss}$**[b]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Personen)**
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Goemaere 2002	235[c]	235	trifft nicht zu
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Ayers 2000	312	312	trifft nicht zu
Bachmann 2002	314	314	trifft nicht zu
Boonen 2005	221	n. g.[d]	n. g.
Boyanov 2002	100	n. g.[d]	n. g.
Cook 2005	208	n. g.[d]	n. g.
Damilakis 2001	453	n. g.[d]	n. g.
Dane 2008	Prämenopausal: 175	165	Fehlende DXA-Erhebung (N = 10)
	Postmenopausal: 202	186	Fehlende DXA-Erhebung (N = 16)
Diez-Perez 2003	267	267	trifft nicht zu
Dubois 2001	217	217	trifft nicht zu
Falgarone 2004	106	n. g.[e]	n. g.
Hamidi 2008	180	n. g.[d]	n. g.
Haretharson 2001	308	297	Fehlende QUS-Erhebung (N = 3) Nebenschilddrüsenüberfunktion (N = 8)
Langton 2000	91	n. g.[d]	n. g.
Larijani 2005	420	n. g.[d]	n. g.
Lippuner 2000	110	n. g.[d]	n. g.
Macia Pareja 2003	30	30	trifft nicht zu
Naganathan 1999	326	326	trifft nicht zu
Nairus 2000	438	420	keine Ultraschallergebnisse vorliegend[f] (N = 18)
Omodei 2008	224	224	trifft nicht zu
Pfister 2003	n. g.	38	n. g.
Rosenthall 1997	n. g.	2500	n. g.
Sim 2000	46	46	trifft nicht zu
Sim 2005	n. g.	115	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

Studienname[a]	**$N_{Einschluss}$**[b]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Personen)**
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Trimpou 2009	1. Messzeitpunkt: Beginn der Studie		
	80	80	trifft nicht zu
	2. Messzeitpunkt: 7-Jahres-Follow-up		
	79[g]	79	trifft nicht zu
Tuna 2008	122	122	trifft nicht zu
Young 1993	n. g.[h]	578	n. g.
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
Zustand nach Organtransplantation			
Diaz-Guerra 2006	140	n. g.[d]	n. g.
Mack-Shipman 2004	38	37[i]	Läsion am Fuß (N = 1)
Mondry 2001	50	47	zurückgezogene Einwilligung[j] (N = 2) technische Probleme bei der Messung per DXA (N = 1)
Pajouhi 2005	42	n. g.[d]	n. g.
Hämodialysetherapie			
Taal 2003	106	88	Verstorbene (N = 4) Nierentransplantation (N = 2) Umzug (N = 1) zurückgezogene Einwilligung (N = 5) Patienten nicht zur DXA erschienen (N = 4) technische Probleme bei DXA (N = 1) QUS fehlend (N = 2) Summe N = 19[k]
Rheumatische Erkrankungen			
Hermann 2005	226[l]	Messort Schenkelhals: 222 Messort LWS: 226	TEP der Hüfte (N = 4)
Jansen 2003	50	50	trifft nicht zu
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen			
Jahnsen 1999	Morbus Crohn: 60 Colitis ulcerosa: 60	Morbus Crohn: 53 Colitis ulcerosa: 57	nicht interpretierbare Werte[m] (N = 10)
Javaid 2001	118	111[n]	n. g.
Turk 2007	126	92	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

Studienname[a]	**$N_{Einschluss}$**[b]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Personen)**
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Mukoviszidose			
Flohr 2002	75	n. g.[d]	n. g.
Verschiedene Grunderkrankungen			
Börger 2003	407	407	trifft nicht zu

DXA = Dual X-Ray-Absorptiometry ; n. g. = nicht genannt; N = Anzahl Personen; QUS = quantitativer Ultraschall; TEP = Totalendoprothese

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt getrennt nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt über eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.
b: Zunächst eingeschlossene Patienten, die dann aber aus Gründen, die nicht direkt mit den Messverfahren zusammenhängen, vor Durchführung eines der beiden Messverfahren doch nicht teilnahmen, werden nicht der eingeschlossenen Population zugerechnet.
c: Ursprünglich wurden 748 Männer (aus Registerdatei) gescreent, offenbar wurden N = 352 in eine Längsschnittuntersuchung zur Untersuchung zum Knochenabbau eingeschlossen. Im Jahr 1998 erfolgte eine Querschnittsuntersuchung, für die N = 235 Männer eingeschlossen werden konnten.
d: Daten extrahiert unter der Annahme, dass alle eingeschlossenen Probanden auch ausgewertet wurden.
e: Aufgrund der Angaben in der Publikation lässt sich vermuten, dass lediglich ein Patient in der Auswertung fehlte.
f: Aufgrund unmöglicher Positionierung des Fußes im Messgerät.
g: Eine Probandin ist im Zeitverlauf verstorben.
h: Es können allerdings höchstens 587 Frauen gewesen sein, da diese zum Screenen eingeladen waren. Daher kann die Anzahl der nicht ausgewerteten Patientinnen höchstens 9 betragen.
i: Für eine Patientin konnte die DXA nur an der Hüfte und nicht an der Wirbelsäule durchgeführt werden. Der Wert für die Hüfte ging in die Auswertung mit ein.
j: Es blieb unklar, ob diese Patienten bereits eine Ultraschallmessung erhalten hatten.
k: Doppelnennungen von Patienten sind in dieser Auflistung denkbar.
l: Eingeschlossen wurden 154 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und 72 Kontrollpersonen.
m: Die Messungen dieser 10 Patienten wurden wegen vorübergehender technischer Probleme nicht durchgeführt.
n: Diese Angabe beinhaltet alle Subgruppen zur Kortikoideinnahme (stetig, intermittierend, nie). Allerdings wurden in der Publikation zur diagnostischen Güte ausschließlich Ergebnisse zu den Subgruppen der stetigen und intermittierenden Einnahme präsentiert. Hierzu gab es inkonsistente Angaben, die für diese beiden Subgruppen zwischen 86 und 91 schwankten.

Tabelle 72: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Bewertung der Übertragbarkeit

Studienname[a]	**Generalisierbarkeit**	**Replizierbarkeit**
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Goemaere 2002	ja	ja
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Ayers 2000	ja	ja
Bachman 2002	unklar[b]	ja
Boonen 2005	unklar[c]	ja
Boyanov 2002	unklar[c]	ja
Cook 2005	unklar[c]	ja
Damilakis 2001	unklar[b, c]	ja
Dane 2008	unklar[d]	ja
Diez-Perez 2003	unklar[e]	ja
Dubois 2001	unklar[c]	ja
Falgarone 2004	unklar[c]	unklar[f]
Hamidi 2008	unklar[b]	unklar[f]
Haretharson 2001	unklar[g]	unklar[k]
Langton 2000	unklar[b, c]	unklar[b]
Larijani 2005	unklar[b, c]	unklar[i]
Lippuner 2000	unklar[b, c]	ja
Macia Pareja 2003	ja	unklar[b]
Naganathan 1999	unklar[b, c]	ja
Nairus 2000	ja	ja
Omodei 2008	unklar[b]	unklar[i]
Pfister 2003	ja	unklar[f]
Rosenthall 1997	ja	unklar[f]
Sim 2000	unklar[c]	unklar[f]
Sim 2005	unklar[b]	unklar[f]
Trimpou 2009	unklar[c]	unklar[h]
Tuna 2008	unklar[c]	unklar[i]
Young 1993	unklar[b]	unklar[i]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose		
Zustand nach Organtransplantation		
Diaz-Guerra 2006	ja	ja
Mack-Shipman 2004	ja	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Bewertung der Übertragbarkeit (Fortsetzung)

Studienname[a]	Generalisierbarkeit	Replizierbarkeit
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)		
Zustand nach Organtransplantation (Fortseztzung)		
Mondry 2001	ja	ja
Pajouhi 2005	unklar[j]	unklar[i]
Hämodialysetherapie		
Taal 2003	unklar[b]	ja
Rheumatische Erkrankungen		
Hermann 2005	unklar[b, c]	unklar[k]
Jansen 2003	ja	ja
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen		
Jahnsen 1999	ja	ja
Javaid 2001	ja	unklar[k]
Turk 2007	ja[l]	ja
Mukoviszidose		
Flohr 2002	ja	ja
Verschiedene Grunderkrankungen		
Börger 2003	unklar[m]	ja

a: Die Ordnung der Studien erfolgte nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt über eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der Population.
b: Hierzu finden sich keine hinreichenden Angaben.
c: Durch die Auswahl bzw. Zusammenstellung der Stichprobe bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich (vorselektierte Population).
d: Da explizit keine Ausschlusskriterien definiert wurden, ist die Population zwar nicht eingegrenzt, trotzdem waren die Angaben zur Rekrutierung nur unzureichend.
e: Die untersuchte spanische Population ist vergleichsweise alt. Die Übertragbarkeit bleibt zudem durch die regionalen Besonderheiten fraglich.
f: Es fehlen Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation zur Ableitung relativer Messgrößen (betrifft Referenz- sowie Indextest).
g: Eingeschlossen wurden isländische Frauen im Alter von 70 Jahren. Aufgrund der Beschreibung ist anzunehmen, dass die Frauen 70 bzw. 71 Jahre alt und dementsprechend vergleichsweise alt waren.
h: Es ist nicht eindeutig, ob ein und derselbe Gerätetyp (und somit auch die Referenzdaten) über den gesamten Studienverlauf von 7 Jahren eingesetzt wurde.
i: Keine Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation zur Ableitung relativer Messgrößen (Indextest).
j: Zusammenstellung der Stichprobe bleibt unklar.
k: Fehlende Angaben zum herangezogenen Referenzkollektiv zur Ableitung relativer Messgrößen (Referenztest).
l: Die untersuchte Population ist sehr jung.
m: Es finden sich keine hinreichenden Angaben (Stichprobenbeschreibung, Selektionskriterien) hierzu.

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Goemaere 2002	T ≤ -2,5	Hüfte	12,3[g]	-0,3 m/s Tibia (SOS)	18*	11*	83*	123*	62,1	59,9
				-1,6 m/s (SOS)	21*	8*	55*	151*	72,4	73,1
				-0,4 dB/MHz (BUA)	26*	3*	86*	120*	89,7	58,3
				-1,5 g/cm^2 (EstBMD)	21*	8*	55*	151*	72,4	73,3
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Ayers 2000	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	30	**T ≤ -2,0 (QUI)**	23	71*	15	203*	24	93
				T ≤ -1,0 (QUI)	58	36*	59	159*	62	72
				T ≤ 0 (QUI)	84	10*	148*	70*	89	32
Bachman 2002[h]	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	22	**T ≤ 0,0 (SI)**	69*	0*	208*	37*	100	15
				T ≤ -0,5 (SI)	68*	1*	184*	61*	99	25
				T ≤ -1,0 (SI)	61*	8*	145*	100*	89	41
				T ≤ -1,5 (SI)	55*	14*	113*	132*	80	54
				T ≤ -2,0 (SI)	42*	27*	59*	186*	61	76
				T ≤ -2,5 (SI)	23*	46*	20*	225*	34	92
				T ≤ -3,0 (SI)	10*	59*	7*	238*	14	97

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Bachman 2002 (Fort-setzung)	*Subgruppen, nach Alter stratifiziert:*									
	45-54 Jahre (N = 86)		*8*	*T ≤ -2,5[i] (SI)*	*1**	*6**	*4**	*75**	*14*	*95*
	55-65 Jahre (N = 118)		*15*	*T ≤ -2,5[i] (SI)*	*4**	*14**	*5**	*95**	*22*	*95*
	> 65 Jahre (N = 110)		*41*	*T ≤ -2,5[i] (SI)*	*19**	*26**	*10**	*55**	*42*	*85*
Boonen 2005	T ≤ -2,5	LWS und / oder Hüfte	18,6*	T ≤ -1,72 (QUS ≤ 72,4)	27*	14*	50*	130*	64,9 [47,5; 79,8]	72,2 [64,7; 79]
				T ≤ -1,66 (QUS ≤ 73,3)	28*	13*	53*	127*	67,6 [50,2; 82,0]	70,4 [62,7; 77,3]
				T ≤ -1,61 (QUS ≤ 73,9)	28*	13*	58*	122*	67,9 [50,2; 82,0]	67,9 [60,1; 75]
Boyanov 2002	T ≤ -2,5	LWS	33	T ≤ -2,5[j] (SI)	19*	14*	36*	31*	58	47
	T ≤ -1,0[k]	LWS	88	T ≤ -1,0[j] (SI)	88*	0*	1*	11*	100	92
Cook 2005	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	21,6	Distaler Radius (-0,5)[l]	38*	7*	86*	77*	84	47
				Proximale Phalanx (-0,5)[l]	25*	20*	41*	122*	56	75
				Tibia (-0,5)	29*	16*	80*	83*	64	51
				Kombination Sunlight (-1,5)[l]	31*	14*	55*	108*	69	66
				BUA (-1,5)[l]	41*	4*	80*	83*	91	51
				VOS (-3,5)[l]	24*	21*	33*	130*	53	80

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Cook 2005 (Fortsetzung)	T ≤ -1,0	LWS oder Hüfte	69,2	Distaler Radius (-0,5)[l]	94*	50*	29*	35*	65	54
				Proximale Phalanx (0)[l]	73*	71*	19*	45*	51	70
				Tibia (-1,5)[l]	36*	108*	4*	60*	25	93
				Kombination Sunlight (-1,5)[l]	73*	71*	15*	49*	51	77
				BUA (-2)[l]	81*	63*	5*	59*	56	92
				VOS (-3)[l]	88*	56*	18*	46*	61	72
	Analysen für 90 % Sensitivität:									
	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	21,6	Distaler Radius (1)[l]	42*	3*	143*	20*	93	12
				Proximale Phalanx (2)[l]	41*	4*	139*	24*	91	15
				Tibia (1,25)[l]	42*	3*	147*	16*	93	10
				Kombination Sunlight (-0,5)[l]	42*	3*	124*	39*	93	24
				BUA (-1,5)[l]	41*	4*	80*	83*	91	51
				VOS (-2,5)[l]	41*	4*	106*	57*	91	35
	T ≤ -1,0	LWS oder Hüfte	69,2	Distaler Radius (1)[l]	132*	12*	52*	12*	92	19
				Proximale Phalanx (2)[l]	130*	14*	50*	14*	90	22
				Tibia (1,5)[l]	135*	9*	62*	2*	94	3,3

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Cook 2005 (Fort-setzung)	T ≤ -1,0	LWS oder Hüfte	69,2	Kombination Sunlight (0)[l]	137*	7*	57*	7*	95	11
				BUA (-0,5)[l]	138*	6*	47*	17*	96	27
				VOS (-1,5)[l]	137*	7*	60*	4*	95	6,3
Dane 2008	*Subgruppenanalysen, stratifiziert nach menopausalem Status:*									
	Prämenopausal:									
	T ≤ -2,5	*LWS und / oder Schenkelhals*	*8[m]**	*BUA (95 dB/MHz)*	*7**	*6**	*65**	*87**	*51*	*57*
				SOS (1565 m/s)	*12**	*1**	*117**	*35**	*90*	*23*
				SI (85 %)	*8**	*5**	*73**	*79**	*64*	*52*
				SI T-Score (-0,5)	*13**	*0**	*102**	*50**	*100*	*33*
	Postmenopausal:									
	T ≤ -2,5	*LWS und / oder Schenkelhals*	*39*	*BUA (88 dB/MHz)*	*55**	*18**	*63**	*50**	*75*	*44*
				SOS (1553 m/s)	*53**	*20**	*71**	*42**	*72*	*37*
				SI (83 %)	*42**	*31**	*52**	*61**	*58*	*54*
				SI T-Score (-1,4)	*48**	*25**	*34**	*79**	*66*	*70*

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Damilakis 2001	T ≤ -2,5	Schenkelhals	12	T ≤ -1,3 (BUA)	37*	17*	68*	331*	68	83
				T ≤ -1,8 (BUA)	24*	30*	32*	367*	45	92
				T ≤ -1,5 (SOS)	34*	20*	84*	315*	63	79
				T ≤ -2,2 (SOS)	14*	40*	40*	359*	26	90
				n. g. (BUA und SOS)	40*	14*	108*	291*	74	73
Diez-Perez 2003	T ≤ -2,5	Schenkelhals	56	T ≤ -1,0 (QUI)	119*	30*	71*	47*	79,9	39,8
				T ≤ -1,3 (QUI)	101*	48*	56*	62*	67,8	52,5
				T ≤ -1,5 (QUI)	95*	54*	50*	68*	63,8	57,6
				T ≤ -1,55 (QUI) = optimaler Trennwert[n]	91*	58*	41*	77*	61,1	65,3
				T ≤ -1,9 (QUI)	66*	83*	26*	92*	44,3	78,0
Dubois 2001	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte[o]	25	58 dB/MHz (BUA) = optimaler Trennwert[n]	40*	14*	41*	122*	74	75
				1533 m/s (SOS) = optimaler Trennwert[n]	38*	16*	51*	112*	70	69

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Falgarone 2004[p]	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	58,5*	50,80 dB/MHz (BUA [DTU-one])	56*	6*	28*	16*	90	35,7
				1544,80 m/s (SOS [DTU-one])	56*	6*	26*	18*	90	40,5
				71,70dB/MHz (BUA [Sahara Hologic])	56*	6*	31*	13*	90	28,6
				1551,50 m/s (SOS [Sahara Hologic])	56*	6*	31*	13*	90	28,6
Hamidi 2008	T ≤ -2,5	LWS	18,3	AdSOS T-Score = -2,0	26*	7*	65*	82*	78,8 [60,6; 90,4]	55,9 [47,4; 64,0]
Harethar-son 2001	T ≤ -2,5	Hüfte	16,2*	T ≤ -2,5[q]	44	4	126	123	91,7	49,4

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Langton 2000	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	25*	55,0 dB/MHz (BUA)	12*	11*	7*	61*	52 [24; 80]	90
				59,0 dB/MHz (BUA)	15*	8*	14*	54*	65 [41; 89]	80
				62,0 dB/MHz (BUA)	16*	7*	20*	48*	70 [47; 92]	70
				64,0 dB/MHz (BUA)	18*	5*	27*	41*	78 [59; 97]	60
				69,0 dB/MHz (BUA)	19*	4*	34*	34*	83 [66; 100]	50
				78,0 dB/MHz (BUA)	22*	1*	41*	27*	96 [87; 104]	40
				81,0 dB/MHz (BUA)	22*	1*	48*	20*	96 [87; 104]	30
				1576 m/s (VOS)	8*	15*	7*	61*	35 [2; 68]	90
				1588 m/s (VOS)	12*	11*	14*	54*	52 [24; 80]	80
				1600 m/s (VOS)	15*	8*	20*	48*	65 [41; 89]	70
Langton 2000 (Fort-setzung)	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	25*	1606 m/s (VOS)	17*	6*	27*	41*	74 [53; 95]	60
				1610 m/s (VOS)	18*	5*	34*	34*	78 [59; 97]	50
				1620 m/s (VOS)	20*	3*	41*	27*	88 [74; 102]	40
				1628 m/s (VOS)	21*	2*	48*	20*	91 [79; 103]	30

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Langton 2000 (Fortsetzung)	T < -1,0	LWS oder Schenkelhals	67*	53,0 dB/MHz (BUA)	15*	46*	3*	27*	25	90
				62,5 dB/MHz (BUA)	33*	28*	6*	24*	54	80
				68,5 dB/MHz (BUA)	43*	18*	9*	21*	71	70
				79,0 dB/MHz (BUA)	52*	9*	12*	18*	85	60
				81,0 dB/MHz (BUA)	54*	7*	15*	15*	89	50
				83,0 dB/MHz (BUA)	56*	5*	18*	12*	92	40
				84,5 dB/MHz (BUA)	57*	4*	21*	9*	93	30
				1588 m/s (VOS)	21*	40*	3*	27*	35	90
				1605 m/s (VOS)	37*	24*	6*	24*	61	80
				1610 m/s (VOS)	42*	19*	9*	21*	69	70
				1615 m/s (VOS)	46*	15*	12*	18*	76	60
				1624 m/s (VOS)	49*	12*	15*	15*	81	50
				1635 m/s (VOS)	54*	7*	18*	12*	88	40
				1651 m/s (VOS)	56*	5*	21*	9*	92	30
Larijani 2005[r]	T ≤ -2,5	LWS	31,1	T ≤ -1,0 (SI)	110*	21*	142*	147*	83,9	51
		Schenkelhals	17,1		60*	12*	174*	174*	84,0	50
		Trochanter	8,5[s]		32*	4*	209*	175*	87,5	45,5

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Lippuner 2000	T ≤ -2,5	LWS und / oder Schenkelhals	30*	94U (QUI)	30*	3*	28	49*	90	64
				99U (QUI)	31*	2*	34	43*	95	56
				4055 m/s Tibia (SOS)	30*	3*	47	30*	90	39
				4065 m/s Tibia (SOS)	31*	2*	56	21*	95	27
				1964 m/s Fingerglieder (SOS)	30*	3*	40	37*	90	48
				1984 m/s Fingerglieder (SOS)	31*	2*	49	28*	95	37
Macia Pareja 2003	T ≤ -2,5	LWS	43*	Trennwert n. g.[t]	8	5	2	15	61,5	88,2
	T ≤ -1,0	LWS	87*	Trennwert n. g.[t]	22	4	2	2	84,6	50
Naga-nathan 1999	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	14,4*	**T < -2,5 (BUA)**	4	43	0	279	9	100
				T < -2,5 (VOS)	22	25	33	246	46	88
				T < -2,5 (QUS)	22	25	33	246	47	88
				T < -2,5 (SI)	22	25	25	254	47	91

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Naganathan 1999 (Fortsetzung)	T ≤ -1,0	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	63,5*	**T < -1 (BUA)**	108	99	16	103	52	87
				T < -1 (VOS)	172	35	38	81	83	68
				T < -1 (QUS)	179	28	40	79	86	66
				T < -1 (SI)	159	48	23	96	77	81
Nairus 2000	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	7,1	≤ 110,5 (QUI)	30*	0*	268*	122*	100	31,3
				≤ 99,5 (QUI)	27*	3*	187*	203*	90	52,1
				≤ 89,2 (QUI)	24*	6*	100*	290*	80	74,4
				≤ 87,6 (QUI)	21*	9*	89*	301*	70	77,2
				≤ 82,1 (QUI)	18*	12*	52*	338*	60	86,7
				≤ 79,6 (QUI)	15*	15*	40*	350*	50	89,7
				≤ 76,2 (QUI)	12*	18*	27*	363*	40	93,1
				≤ 71,2 (QUI)	9*	21*	7*	383*	30	98,2
				≤ 67,1 (QUI)	6*	24*	5*	385*	20	98,7
				≤ 63,1 (QUI)	3*	27*	1*	389*	10	99,7
Omodei 2008	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	25,9	AdSOS / UBPI: **T-Score < -1,8**	45	13	55*	111*	78*	67

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Pfister 2003	T ≤ -2,5	Hüfte	34,2*	T-Score[u]	2	11*	12*	13	15,4*	52,0*
	T ≤ -1,0		86,8*	T-Score[u]	11	22*	1*	4	33,3*	80,0*
Rosenthall 1997	T ≤ -2,5	LWS	32	**T < -4,5 (SI)**	64*	736*	14*	1686*	8,0	99,2
				T < -4,0 (SI)	174*	626*	49*	1651*	21,7	97,1
				T < -3,5 (SI)	332*	468*	124*	1576*	41,5	92,7
				T < -3,0 (SI)	490*	310*	279*	1421*	61,2	83,6
				T < -2,5 (SI)	610*	190*	517*	1183*	76,3	69,6
				T < -2,0[s] (SI)	702*	98*	790*	910*	87,8	53,5
				T < -1,5 (SI)	753*	47*	1013*	687*	94,1	40,4
				T < -1,0 (SI)	785*	15*	1243*	457*	98,1	26,9
				T < -0,5 (SI)	793*	7*	1418*	282*	99,1	16,6
				T < 0 (SI)	795*	5*	1564*	136*	99,4	8,0
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	16	**T < -4,5 (SI)**	51*	349*	23*	2077*	12,7	98,9
				T < -4,0 (SI)	127*	273*	88*	2012*	31,7	95,8
				T < -3,5 (SI)	205*	195*	239*	1861*	51,3	88,6
				T < -3,0 (SI)	284*	116*	470*	1630*	70,9	77,6
				T < -2,5[s] (SI)	328*	72*	787*	1313*	82,1	62,5

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Rosenthall 1997 (Fort-setzung)	T ≤ -2,5	Schenkelhals	16	**T < -2,0 (SI)**	364*	36*	1119*	981*	91,1	46,7
				T < -1,5 (SI)	378*	22*	1380*	720*	94,5	34,3
				T < -1,0 (SI)	391*	9*	1632*	468*	97,7	22,3
				T < -0,5 (SI)	394*	6*	1814*	286*	98,6	13,6
				T < 0 (SI)	395*	5*	1949*	151*	98,8	7,2
Sim 2000	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte[v]	58,7*	**40 dB/MHz (BUA)[w]**	7*	20*	0*	19*	25	100
				50 dB/MHz (BUA)[w]	13*	14*	1*	18*	48	94
				60 dB/MHz (BUA)	25	2	3	16	93	84
				70 dB/MHz (BUA)[w]	13*	14*	1*	18*	100	37
				80 dB/MHz (BUA)[w]	27*	0*	12*	7*	100	37
				1575 m/s (VOS)[w]	3*	24*	0*	19*	11	100
				1600 m/s (VOS)[w]	11*	16*	1*	18*	42	95

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
				1625 m/s (VOS)[w]	18*	9*	4*	15*	66	80
				1650 m/s (VOS)[w]	24*	3*	10*	9*	89	46
				1675 m/s (VOS[w]	27*	0*	15*	4*	100	20
Sim 2005	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	46	60 dB/MHz (BUA)	43*	10*	7*	55*	81	89
Trimpou 2009	1. Messzeitpunkt: Studienbeginn									
	T ≤ -2,5	LWS	56 %	SI: T < -3,65	35*	10*	21*	14*	77[w]	40[w]
	2. Messzeitpunkt: 7-Jahres-Follow-up									
	T ≤ -2,5	LWS	65	SI: T < -3,65	43*	8*	16*	12*	84[w]	42[w]
Tuna 2008	T = -1,0	LWS	54,9*[s]	SOS: **T = -1,0**	34*	33*	10*	45*	50	81
		Schenkelhals	44,3*		32*	22*	24*	44*	60	65
		Trochanter	46,7*		47*	10*	40*	25*	83	38
		Ward’sches Dreieck	73		46*	43*	9*	24*	52	73

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Young 1993	BMD < 25. Perzentil	Schenkel-hals[x]	23,7*	**< 65 dB/MHz (BUA)[w]**	38*	99*	26*	415*	28	94
				< 70 dB/MHz (BUA)[w]	55*	82*	49*	392*	40	89
				< 75 dB/MHz (BUA)[w]	74*	63*	123*	318*	54	72
				< 80 dB/MHz (BUA)	93	44	161	280	68	64 (63*)
				< 85 dB/MHz (BUA)[w]	110*	27*	194*	247*	80	56
				< 90 dB/MHz (BUA)[w]	119*	18*	260*	181*	87	41
				< 95 dB/MHz (BUA)[w]	126*	11*	309*	132*	92	30
		LWS[x]	25,1*	**< 65 dB/MHz (BUA)[w]**	45*	100*	35*	398*	31	92
				< 70 dB/MHz (BUA)[w]	59*	86*	61*	372*	41	86
				< 75 dB/MHz (BUA)[w]	80*	65*	95*	338*	55	78
				< 80 dB/MHz (BUA)	101	44	153	280	70	65
				< 85 dB/MHz (BUA)[w]	109*	36*	212*	221*	75	51
				< 90 dB/MHz (BUA)[w]	116*	29*	264*	169*	80	39
				< 95 dB/MHz (BUA)[w]	125*	20*	338*	95*	86	22

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Young 1993 (Fortsetzung)		Schenkelhals und / oder LWS[x]	35,3*	**< 65 dB/MHz (BUA)[w]**	61*	143*	34*	340*	30	91
				< 70 dB/MHz (BUA)[w]	86*	118*	82*	322*	42	86
				< 75 dB/MHz (BUA)[w]	118*	86*	82*	292*	58	78
				< 80 dB/MHz (BUA)	136	68	118	256	67	68
				< 85 dB/MHz (BUA)[w]	163*	41*	187*	187*	80	50
				< 90 dB/MHz (BUA)[w]	175*	29*	239*	135*	86	36
				< 95 dB/MHz (BUA)[w]	186*	18*	281*	94*	91	25
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose										
Zustand nach Organtransplantation										
Diaz-Guerra 2006	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	16	T ≤ -0,6 (QUI)	21*	1*	68*	50*	95,0	42,1
				T ≤ -0,75 (QUI)	18*	4*	62*	56*	81,8	47,7
				T ≤ -1,0 (QUI)	16*	6*	47*	71*	72,7	59,8
				T ≤ -1,4 (QUI)	15*	7*	33*	85*	68,2	72,0
				T ≤ -1,5 (QUI)	13*	9*	30*	88*	59,1	74,8
				T ≤ -2,0 (QUI)	10*	12*	8*	110*	45,5	93,5
				T ≤ -2,1 (QUI)	9*	13*	7*	111*	40,9	94,4
				T ≤ -2,5 (QUI)	3*	19*	1*	117*	13,6	99,1

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)										
Mack-Shipman 2004	T ≤ -1,0[k]	Wirbelsäule oder Hüfte	65*	Frauen: T < -0,6 (SI) Männer : T < 0 (SI)	20*	4	8	5*	83,3*	38,5*
Mondry 2001	T ≤ -2,5	Schenkelhals	21,3	T < -2,5 (BUA)	10*	0*	10*	27*	100	73
				T < -2,5 (SOS)	10*	0*	9*	28*	100	76
				T < -2,5 (SI)	10*	0*	8*	29*	100	78
	T ≤ -1,0	Schenkelhals	70,2	T < -1,0[y] (BUA)	20*	13*	0*	14*	61	100
				T < -1,0[y] (SOS)	25*	8*	2*	12*	76	86
				T < -1,0[y] (SI)	21*	12*	0*	14*	63	100
Pajouhi 2005	T ≤ -2,5	LWS	9,5	2056 m/s (AdSOS) Phalangen (Hand)	1*	3*	24*	14*	25	37
		Schenkelhals	9,5	2056 m/s (AdSOS) Phalangen (Hand)	4*	0*	21*	17*	100	45
		ganzer Femur	9,5	2056 m/s (AdSOS) Phalangen (Hand)	3*	1*	22*	16*	75	42

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Hämodialysetherapie										
Taal 2003	T ≤ -2,5	Schenkelhals	19,3	55 dB/MHz (BUA)	13*	4*	14*	57*	76	80
				1572 m/s (VOS)	12*	5*	22*	49*	71	69
	T ≤ -1,0	Schenkelhals	68,2	55 dB/MHz (BUA)	41*	19*	10*	18*	69	65
				1572 m/ s (VOS)	44*	16*	11*	17*	73	62
Rheumatische Erkrankungen										
Hermann 2005	T ≤ -2,5	LWS	17,3*	**T ≤ -2,5 (SI)**	30	9	43	144	76,9*	77,0*
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	29,3*	**T ≤ -2,5 (SI)**	38	27	34	123	58,5*	78,3*
Jansen 2003	T ≤ -2,5	Wirbelsäule	16	T < -1,0 (QUI)	6*	2*	14*	28*	75	67
				T < -1,5 (QUI)	5*	3*	13*	29*	63	69
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	20	T < -1,0 (QUI)	7*	3*	13*	27*	70	68
				T < -1,5 (QUI)	5*	5*	10*	30*	50	75

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Ultraschall untersuchte Trennwerte[e] Messort Fersenbein[f] (Ggf. Parameter)						
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen										
Jahnsen 1999[h]	Z ≤ -1,0	LWS, Schenkel-hals oder Ganzkörper messung								
	Gruppe: Morbus Crohn:		51	Z < -1,0 (BUA oder SOS)	16*	11*	2*	24*	60,0	91,9
	Gruppe: Colitis ulcerosa:		30		12*	5*	9*	31*	70,6	76,9
	Gesamtgruppe:		40*		28*	16*	11*	55*	63,6*	83,3*
Javaid 2001	T ≤ -1,5	Schenkelhals	31,4[z]*	T ≤ -1,5 (QUI)	16*	11*	11*	48*	59,3	81,0
Turk 2007	T ≤ -1,0	LWS oder Hüfte	58,7*	T ≤-1,0 (QUI)	50*	4*	14*	24*	93	63
	T ≤ -2,5		19,6*	T ≤-2,5 (QUI)	13	5*	6*	68*	72	92*
Mukoviszidose										
Flohr 2002	T ≤ -2,5	Schenkelhals	11	**T < -2,5 (SI)**	5*	3*	7*	60*	57	89
Verschiedene Grunderkrankungen										
Börger 2003	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	31,0*	**T < -2,5 (SI)**	53*	73*	39*	242*	42[aa]	86[aa]
				T ≤ -1,64 (SI) =optimaler Trennwert[n]	84*	42*	81*	200*	67[bb]	71[bb]

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

* = Eigene Berechnung

AdSOS = amplitude-dependent Speed of Sound; BMD = bone mineral density; BUA = Broadband Ultrasound Attenuation; dB = Dezibel; DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; EstBMD = estimated bone mineral density (geschätzte Knochendichte); FN = falsch negativ (krank + negatives Testergebnis); FP = falsch positiv (nicht krank + positives Testergebnis); KI = Konfidenzintervall; LWS = Lendenwirbelsäule; MHz = Megahertz; m/s = Meter pro Sekunde; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; QUI = Quantitativer-Ultraschall-Index; QUS = quantitativer Ultraschall; RN = richtig negativ (nicht krank + negatives Testergebnis); RP = richtig positiv (krank + positives Testergebnis); SI = Steifigkeitsindex; SOS = Speed of Sound; T = T-Score; VOS = Velocity of Sound; U = Äquivalentwerte zu T-Scores; Z = Z-Score;

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt getrennt nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt über eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.
b: Sofern in Studien Subgruppen untersucht wurden, die sich nicht durch den Messort definieren, wurden sie auch in dieser Spalte dargestellt.
c: Angabe in Prozent; falls das Produkt aus Prävalenz und Patientenzahl (bzw. das Produkt aus Patientenzahl und Spezifität / Sensitivität innerhalb einer jeweiligen Gruppe) mit genau der einen Nachkommastelle 5 endet, gibt es wegen 2 gleichwertiger Rundungsmöglichkeiten keine eindeutige Schätzung der Einträge für die 4-Felder-Tafel unter der Bedingung, dass die Summe der Einträge der Summe der Gesamtzahl aller Patienten entspricht. In diesem Fall wird eins der betreffenden Produkte auf-, das andere abgerundet. Die alternative Möglichkeit, das erste Produkt ab- und das zweite aufzurunden, wird nicht zusätzlich angegeben. Zeilen, für die die genannte Situation zutrifft, werden durch entsprechende Fußnoten an der Prävalenzangabe bzw. am Trennwert markiert.
d: Angaben in Prozent.
e: Nicht ergebnisgesteuert berichtete Trennwerte werden in **Fett**druck dargestellt.
f: Sofern nicht anders vermerkt, dann in Klammern vermerkt.
g: Offenbar Tippfehler in Publikation (Angabe dort 10,3 %). Durch Vergleich mit der absoluten Anzahl der Patienten mit Osteoporose (29) erhält man 12,3 %.
h: In dieser Studie wurden Subgruppen untersucht, die nicht durch den Messort definiert waren.
i: Nach Alter stratifizierte Auswertung.
j: Vermutlich war es hier derselbe Trennwert wie für zentrale DXA.
k: Als „Risikopopulation“ bezeichnete Gruppe.
l: In der Publikation fanden sich keine Angaben zur Art der Trennwerte bzw. keine weiteren Beschreibungen.
m: Angabe der Prävalenz im Text von 7 % im Text ist vermutlich ein Rundungsfehler.
n: Gemäß Angaben in der Publikation.
o: Osteoporose für die „Kombination“ war definiert, als $T \leq -2,5$ an einem der anderen Messorte (LWS oder Hüfte oder Schenkelhals).
p: In dieser Studie wurden die Parameter BUA und SOS an 2 Gerätetypen untersucht (Gerätetypen: DTU-one und Sahara Hologic).
q: Dieser Trennwert wurde durch ROC-Analysen als der optimale festgelegt.
r: Daten für die Messung am ganzen Femur nicht extrahiert, da nicht Goldstandard.
s: Andere Rundung der Einträge der 4-Felder-Tafel möglich. Dadurch resultierende Änderungen würden höchstens den Wert 1 pro Eintrag bewirken.
t: Parameter in der Studie nicht genannt, vermutlich SI/EstBMD
u: Parameter nicht genannt, vermutlich QUI/EstBMD

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

v: Außer den hier berichteten sind in der Studie noch weitere Trennwerte in einer Abbildung dokumentiert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde im vorliegenden Bericht eine repräsentative Auswahl von äquidistantenTrennwerten dargestellt.
w: Angaben wurden aus Abbildung geschätzt.
x: Es liegen zwischen den Abbildungen und der Tabelle diskrepante Angaben zur Sensitivität und Spezifität vor. Die Größenordnung der Diskrepanzen ist allerdings nicht besonders groß, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrunpotenzial ausgegangen werden muss.
y: Optimaler Trennwert hinsichtlich zentraler DXA.
z: Diese Angabe bezieht sich auf 86 Personen (stetige oder intermittierende Kortikoideinnahme). Diese Angabe schwankte allerdings zwischen 86 und 91.
aa: In der Publikation lassen sich durch Abbildungen und Tabellen Werte für Sensitivität bzw. Spezifität von 42 % bzw. 86 % ableiten. Andererseits wurden im Text und in weiteren Tabellen auch mehrfach explizite Angaben (86 % bzw. 44 %) zu diesen Werten gemacht, die widersprüchlich zu den übrigen Informationen sind und sich dementsprechend nicht nachvollziehen lassen.
bb: Aufgrund der vermutlich vertauschten Darstellung der Werte für Sensitivität und Spezifität für den Trennwert T < -2,5 kann eine solche Vertauschung für die Werte für Sensitivität und Spezifität für den Trennwert T < -1,64 nicht ausgeschlossen werden.

B2 – Risikoscores

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Machado 2009	202	63,8 (8,2)	n. g.	-1,1 (1,4)	-0,48 (0,96)	-1,05 (0,86)	n. g.	trifft nicht zu	BMI: 27,1 (3,4)
Shepherd 2007	Entwicklungskohorte: 1497	63,8 (9,4)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	trifft nicht zu	Gewicht: 83,1 (15,1) kg Familiäre Vorgeschichte[f]: N = 145 (9,7 %)[g] Raucher: N = 1220 (81,5 %)[g] Diabetes mellitus: N = 156 (10,4 %)[g] COPD: N = 180 (12,0 %)[g]

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Shepherd 2007 (Fortsetzung)	Validierungskohorte: 1498	64,2 (9,7)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	trifft nicht zu	Gewicht: 82,9 (14,8) kg Familiäre Vorgeschichte[f]: N = 120 (8,0 %)[g] Raucher: N = 1230 (82,1 %)[g] Diabetes mellitus: N = 165 (11,0 %)[g] COPD: N = 150 (10,0 %)[g]
Verdijk 2009	64	71,7 (5,2)	2 / 64 (3,1)[h] 3 / 64 (4,7)[i]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	trifft nicht zu	Gewicht < 60 kg: N = 3 (4,7) Kortikosteroide: N = 3 (4,7) schwere Immobilität: N = 9 (14,1)
Zimering 2007	197	68,4 (10,2)	Hüfte: < 1[j] Handgelenk: 4[j] Alle[k]: 13[j]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	trifft nicht zu	Gewicht: 89,4 (18,6) kg[l] Magenoperation: N = 12 (6 %)[g]

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Ayers 2000	312	62,0 (9,0) (50-85)[m]	n. g.	T-Scores: -1,1 (1,4)[n]	-1,3 (1,1)	-1,7 (1,2)	n. g.	48,5 (5,5) (26-58)[o]	Gewicht: 68,4 (13,3) kg Größe: 159 (6,5) cm Medikation[p]: N = 129 (41 %)[g]
Cadarette 1999	398	64,5 (8,7)	30 / 398 (7,6)[q, g]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Hormonersatztherapie: N = 106 (26,6 %)[g] rheumatoide Arthritis: N = 33 (8,3 %)[g]
Cadarette 2000	Entwicklungskohorte:								
	926	62,8 (9,36)	72 / 926 (7,8)[r, g]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	88,3 %[s]	Gewicht[t]: 215 (23,2) kg Hormonersatztherapie: N = 273 (29,4 %)[u]
	Validierungskohorte:								
	450	63,5 (10,0)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Cadarette 2001	2365	66,4 (8,8)	194 / 2365 (8,2)[r] 500 / 2365 (21,1)[v]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 69 (13,3) kg Raucher: N = 316 (13,4 %) Familiäre Vorgeschichte: N = 743 (31,4 %) Hormonersatztherapie: Gegenwart: N = 412 (17,4 %) Vergangenheit: N = 526 (22,2 %) rheumatoide Arthritis: N = 155 (6,6 %)
Cadarette 2004	644	62,4 (11,2) (45-90)[m]	0[w]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,4 (4,7) Raucher: Vergangenheit: N = 64 (9,9 %)[x] Gegenwart: N = 146 (22,7 %)[x] Hormonersatztherapie: N = 98 (15,2 %)[y]

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Cass 2006	59[z]	60,1 (9,2)	2 / 59 (3,4)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Hormonersatztherapie: Niemals: N = 12 (20 %)[g] Gegenwart: N = 31 (52 %)[g]
Cook 2005	208[aa]	59,7 (29-87)[m]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	15,4 (0-54)[m]	BMI: 25,4 (15,7-43)[m]
Delialioğlu 2009	98	57,4 (5,8)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	10,7 (6,8)	BMI: 28,8 (5,3)
Gasser 2005	382	66,9 (10,1) (45-91)[m]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	
	192[bb]	64,9 (9,3) (45-90)[m]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,9 (4,8) (16-47)[m] Familiäre Vorgeschichte[cc]: N = 47 (24,5 %) Raucher[dd] N = 40 (20,8 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Gnudi 2005	Entwicklungskohorte:			T-Scores:					
	709	65,0 (9,3)	n. g.	-1,7 (1,2)[ee]	n. g.	-2,0 (0,9)	n. g.	16,5 (10)	Gewicht: 63,8 (11) kg Größe: 160 (6) cm
	Validierungskohorte:								
	478	64,3 (7,6)	n. g.	-1,6 (1,3)	n. g.	-1,9 (0,9)[ee]	n. g.	15,6 (8,9)	Gewicht: 64,1 (10) kg
Goemaere 1999	300	60,9 (7,5)	n. g.	T-Scores: -1,38 (1,45)	-1,80 (1,20)	-1,20 (1,10)	n. g.	12,4 (9,7)	BMI: 26,0 (4,8) Hormonersatztherapie: N = 124 (41,3 %)
Gourlay 2005	4035	61,5 (8,8) (45-96)[m]	492[g] / 4035 (12,2) 105[g] / 4035 (2,6)[ff]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 65 (11,9) kg rheumatoide Arthritis: N = 48 (1,2 %)[g] Hormonersatztherapie: Vergangenheit: N = 2042 (51 %)[g] Gegenwart: N = 1699 (42 %)[g]
	Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter (Jahre)[gg]:								
	45-64 J. : 2539	56,0 (5,4)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 65,2 (12,0) kg
	≥ 65 J.: 1496	70,7 (4,8)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 64,9 (11,6) kg

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popu-lation N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Gourlay 2008	7779[hh]	n. g.[ii]	2786 / 7779 (35,8)[ij] 346 / 7779 (4,5)[kk] 849 / 7779 (11,0)[ll] 127 / 7779 (1,6)[mm]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Hormonersatztherapie: Niemals: N = 4399 (57,3 %) Vergangenheit: N = 2165 (28,2 %) Gegenwart: N = 1115 (14,5 %) rheumatoide Arthritis: N = 517 (6,8 %)
Karku-cak 2008	177	59,4 (9,9)	243 / 177 (11,5)[ff]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 65,3 (10,9)[l] kg rheumatoide Arthritis: N = 2[g] (1,1 %)
Lydick 1998	1246[nn]	61,5 (9,6)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Hormonersatz-therapie[g]: Gegenwart: N = 641 (45 %) Vergangenheit: N = 171 (12 %) rheumatoide Arthritis[g]: N = 71 (5 %)
Machado 2008	588	60,2 (8,6)	n. g.	-1,57 (1,25)	-0,66 (1,01)	-1,28 (1,02)	n. g.	12,3 (9,3)	BMI: 27,7 (4,5) Hormonersatztherapie: Gegenwart: N = 153 (26 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Martinez-Aguilá 2007	665	54,2 (5,4)	158 / 665 (24)	T-Score: -1,19 (1,38)[ee] Z-Score: -0,14 (1,14)[ee]	n. g.	T-Score: -0,90 (0,99) Z-Score: -0,02 (1,10)	n. g.	8,4 (6,4)	BMI: 27,4 (3,9) Hormonersatztherapie: Vergangenheit: N = 127 (19 %) Gegenwart: N = 160 (24 %)
Mauck 2005	202[oo]	69,2 (11,9)	42 / 202 (21)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 67,3 (13,4) Raucher: 84 (42) Familiäre Vorgeschichte[pp]: N = 13 (6 %) Hormonersatztherapie: Vergangenheit: N = 82 (41 %) Gegenwart: N = 43 (21 %) Niemals: N = 120 (59%)
Michaëlsson 1996	175[qq]	50,8 (12,9)	26 / 175 (15)[rr]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	48,9 (4,8)[ss]	BMI: 25,2 (3,9) Raucherstatus: N = 30 (17,1 %)[u] Diabetes mellitus: N = 6 (3,4 %)[u] Hormonersatztherapie: N = 32 (18,3 %)[u]

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Nguyen 2004	410[tt]	70,5 (7,5)	63 / 410 (15,4)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 65,0 (12,9) kg Größe: 159 (6) cm
Omodei 2008	224	57,9 (6,2)	n. g.	-1,5 (1,4)	n. g.	-1,2 (1,0)	n. g.	48,9 (4,9)[uu]	BMI: 24,2 (3,3)
OSTEO-DENT	653[vv]	55 (6,1) (45-70)[m]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Richy 2004a	407[ww]	63,0 (6,5)	111[g] / 407 (27,3)[ff]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	47,7 (8,3)[o]	BMI: 26,5 (4,8)
Rud 2005	2009	50,5 (48,4-52,6)[xx]	13 / 2009 (0,6)[yy]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 65,9 (59,8-74,0) kg[xx] Größe: 165 (6) cm rheumatoide Arthritis: N = 13 (1 %) COPD: N = 55 (3 %) Hormonersatztherapie: N = 23 (1 %) (Kortikosteroide waren Ausschlusskriterium)
Russell 2001	989	n. g.[zz]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Salaffi 2005	1522[aa]	63,1 (8,3)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popu-lation N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Sedrine 2002	1303	67,1 (5,2)	216[g] / 1303 (16,6)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	49,1 (5,5)[uu]	Gewicht: 65,5 (11,2) kg Größe: 159,6 (6,4) cm Hormonersatztherapie: N = 507[g] (38,9 %)
Ungar 2000	313[aaa]	58,4 (5,6)	Hüfte[ff]: 1 / 313 (<0) Rippen[ff]: 8 / 313 (3) Handge-lenk[ff]: 10 / 313 (3)	T-Score: -0,89	n. g.	T-Score: -0,35	n. g.	10,2 (7,3)	Gewicht: 68,7 (12,8) kg[l] Hormonersatztherapie: Gegenwart: N = 150 (48 %) Knochenwirksame Therapien[bbb]: N = 10 (3 %) rheumatoide Arthritis: N = 8 (3 %)
Verdijk 2009	226	61,3 (8,3)	2 / 226 (0,9)[h] 23[ccc] / 22664 (10,2)[i]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht < 60 kg: N = 41 (18,1) Kortikosteroide: N = 14 (6,2) schwere Immobilität: N = 19 (8,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popu-lation N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Von Mühlen 1999	1013[ddd]	72,5 (9,5) (44-98)[m]	284[g] /1013 (28)[ff]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 62,5 (11,1) kg[l] Hormonersatztherapie: Niemals: N = 274 (27 %)[g] rheumatoide Arthritis: N = 71 (7 %)[g]
Yaraman 2003	60	61,7 (9,2) (46-80)[m]	1 / 60 (1,6)[eee]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	14,1 (10,8) (0,5-50)[m]	Hormonersatztherapie: N = 19 (31,6 %) rheumatoide Arthritis: N = 1 (1,6 %)
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose									
Hauge-berg 2002	287	57,6 (11,0)	n. g.	T-Score: -0,73 Z-Score: 0,20	n. g.	T-Score: -1,18 Z-Score: -0,25	n. g.	n. g.	BMI: 24,2 (4,1) Raucherstatus : aktuell: N = 100 (35,5 %) Prednisolon: Jemals: N = 189 (66 %) Gegenwart: N = 125 (44 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)[d]	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause in Jahren[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Haugeberg 2002 (Fortsetzung)	Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Geschlecht								
	235 (Frauen)	56,8 (11,0)	n. g.	T-Score: -0,76 Z-Score: 0,31	n. g.	T-Score: -1,10 Z-Score: -0,17	n. g.	48,7 (4,8)[eee]	BMI: 24,0 (4,2) Raucherstatus[ccc]: aktuell: N=80 (34,6%) Prednisolon: Vergangenheit: N = 157 (67[fff] %)[g] Gegenwart: N = 102 (44 %)
	52 (Männer)	61,5 (10,2)	n. g.	T-Score: -0,57 Z-Score: -0,26	n. g.	T-Score: -1,55 Z-Score: -0,63	n. g.	trifft nicht zu	BMI: 25,2 (3,2) Raucherstatus[ccc]: aktuell: N = 20 (39,2 %) Prednisolon: Vergangenheit: N = 32 (62 %) Gegenwart: N = 23 (44 %)
Nolla 2001	128[aa]	61,3 (10,7)	n. g.	T-Score: -1,74 (1,38)[ee] Z-Score: -0,21 (1,01)[ee]	n. g.	T-Score: -1,74 (1,13) Z-Score: -0,57 (0,99)	n. g.	14,5 (10,1)	Kortikosteroide: N = 109 (85 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

BMI = Body-Mass-Index (in kg/m^2, sofern nicht anders angegeben); COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; LWS = Lendenwirbelsäule; N = Anzahl Personen; n = Anzahl Ereignisse; n. g. = nicht genannt; T = T-Score; Z = Z-Score;

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt getrennt nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt durch eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.
b: Angaben zu den ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt, da sich Basisdaten zumeist auf ebendiese bezogen.
c: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
d: Sofern nicht anders vermerkt.
e: Angaben von Gewicht wurden bei Bedarf zur einheitlichen Darstellung umgerechnet.
f: Hüftfraktur mütterlicherseits.
g: Eigene Berechnung der absoluten Häufigkeiten aus Prozentangaben.
h: Vertebrale Frakturen.
i: Frakturen ab dem 50. Lebensjahr.
j: Niedrig traumatische Frakturen ab dem 40. Lebensjahr. Angabe in Prozent.
k: ≥ 2 Frakturen.
l: Eigene Umrechnung von Pfund in kg.
m: Angabe als Spannweite.
n: L1 bis L4.
o: Angabe bezieht sich auf Alter bei Einsetzen der Menopause. Angabe in 2. Klammer bezeichnet die Spannweite.
p: Einnahme von Östrogen, Kalzitonin und / oder Alendronat.
q: Frakturen des Handgelenks.
r: Frakturen des Handgelenks, Unterarms, der Hüfte, des Rückens, Beckens oder Rippenbrüche im Alter von > 45 Jahre.
s: Anteil der postmenopausalen Frauen mit der letzten Menstruation vor mehr als 12 Monaten.
t: Gewicht unter 60 kg. Anzahl der betroffenen Personen (Prozent).
u: Eigene Berechnung von Prozentangaben aus absoluten Häufigkeiten.
v: Alle Frakturen ab dem 40. Lebensjahr.
w: Vorfrakturen waren ein Ausschlusskriterium.
x: Eigene Berechnung der Prozentangaben. Die in der Publikation angegebenen Prozentangaben für Raucher sind nicht nachvollziehbar (Gegenwart: 25,9 %, Vergangenheit: 11,4 %).
y: Von 62 Frauen fehlten hierzu die Angaben, allerdings wurde von den Autoren davon ausgegangen, dass diese bisher keine Östrogentherapie erhalten hatten.
z: Subgruppe: Kaukasier.
aa: Anzahl der eingeschlossenen Personen. Die Anzahl der ausgewerteten Personen ist unklar. Die Berechnungen wurden aufgrund der Annahme vorgenommen, dass alle eingeschlossenen Personen auch ausgewertet wurden.

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

bb: In der Studie wurden 2 Gruppen untersucht. Für die Personen dieser Gruppe lag keine Indikation zur DXA vor. Die Daten für die Gruppe mit Indikation zur DXA sind in Abschnitt 5.4.7 dargestellt.
cc: Für Osteoporose.
dd: Mehr als 10 Zigaretten pro Tag.
ee: L2 bis L4.
ff: Vorfrakturen ab dem 45. Lebensjahr.
gg: Daten Richy et al 2004 [214] entnommen.
hh: Angaben zur Patientencharakteristika nur für die Gesamtkohorte berichtet. Ausgewertet wurden allerdings nur 7617 Probanden.
ii: Außer der Angabe, dass 5065 (65,1 %) der Teilnehmer zwischen 67 und 74 Jahre und die übrigen Teilnehmer 2714 (34,9 %) älter als 75 Jahre alt sind, finden sich keine Angaben in der Studienbeschreibung.
jj: Alle Frakturen ab dem 50. Lebensjahr.
kk: Rippenfrakturen ab dem 50. Lebensjahr.
ll: Frakturen des Handgelenks ab dem 50. Lebensjahr.
mm: Hüftfrakturen ab dem 50. Lebensjahr.
nn: Entwicklungskohorte; Daten zur Validierungskohorte konnten nicht extrahiert werden, da keine zentrale DXA als Goldstandard verwendet wurde.
oo Weiterhin wurden altersstratifizierte Auswertungen durchgeführt: Gruppe 1 = 45 bis 64 Jahre (N = 79), Gruppe 2 = 65 Jahre und älter (N = 123). Weitere Basisdaten zu diesen Subgruppen wurden nicht genannt.
pp: Aufgetreten bei Familienmitgliedern 1. Grades.
qq: In die für den vorliegenden Bericht relevante Auswertung gingen allerdings nur die 106 postmenopausalen Frauen ein, für die aber keine Basisdaten angegeben wurden. Die Angaben dieser Tabelle beziehen sich somit auf die Gesamtpopulation.
rr: Osteoporosetypische Fraktur nach dem 40. Lebensjahr.
ss: Angaben von 104 der insgesamt 175 eingeschlossenen Frauen.
tt: Validierungskohorte.
uu: Alter bei Einsetzen der Menopause.
vv: Für den Indextest „Alter“ wurden N = 607 angegeben, allerdings die gleichen Angaben für das Alter: Mittelwert (SD): 54,8 (6,1)
ww: Es wurden ausschließlich die Daten der Entwicklungskohorte extrahiert, da für die Validierungskohorte die Angaben zur Prävalenz fehlten und somit eine 4-Felder-Tafel nicht zu generieren war.
xx: Angabe als Median und Interquartilsabstand in Klammern.
yy: Fragilitätsfrakturen ab dem 45. Lebensjahr.
zz: Einzige Angabe der Publikation: N = 325 sind im Alter von 50 bis 59 Jahren.
aaa: Angaben zu den Baselinecharakteristika nur für die Anzahl der eingeschlossenen Probanden angegeben. Ausgewertet wurde für n = 307.
bbb: Mehrfachnennungen eingeschlossen.
ccc: In der Publikation ist statt einer 23 eine 2 berichtet, was aber inplausibel ist und auf einen Tippfehler zurückgeführt wird.
ddd: Es wurden mehrere Subgruppenauswertungen durchgeführt, für die jeweils ausschließlich das mittlere Alter (Spannweite) angegeben wurde: ≤ 73 Jahre: N = 511; 64,5 (44-73) Jahre; Gesamtgruppe ohne Vorfrakturen: N = 733; 71,2 (44-94) Jahre; < 73 Jahre ohne Vorfrakturen: N = 408; 64,0 (44-73) Jahre.

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

eee: Niedrig traumatische Fraktur des Handgelenks.
fff: In der Publikation stand anstatt 67 die Angabe 667. Es wird von einem Tippfehler ausgegangen.

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Machado 2009	Hologic QDR-4500c (n. g.)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	$T \geq -1,0$[f]	$-1,0 > T > -2,5$[f]	$T \leq -2,5$[f] gemessen an mindestens einem Messort	NHANES III (Hüfte) nach Herstellerangaben (Hologic, LWS)	n. g.
Shepherd 2007	Hologic QDR-Geräte (n. g.)	Hüfte			$T \leq -2,5$[f, g]	n. g.	ja[h]
Verdijk 2009	Hologic QDR-4500 W / Version 12.4 (n. g.)	Wirbelsäule Schenkelhals Hüfte	$T \geq -1,0$[f]	$-1,0 > T > -2,5$[f]	$T \leq -2,5$[f] $Z < -1$[i] gemessen an mindestens einem Messort	NHANES III (Hüfte) nach Herstellerangaben (Hologic, LWS)	n. g.
Zimering 2007	Hologic QDR 4500 SL (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals			$T \leq -2,5$	NHANES-III[j]	tägliche Kalibrierung durch geschultes Personal (nicht näher beschrieben)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Ayers 2000	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	$T \leq -2,0$[k]			nach Herstellerangaben[l]	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben)
Cadarette 1999	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	$T \leq -2,0$[k] gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessorte			nach Herstellerangaben	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Cadarette 2000	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA) in Kingston und Toronto Lunar DPX-Alpha (Madison, Wisconsin, USA) in Hamilton	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	T ≥ -1,0	T ≤ -2,0[k, m]	T ≤ -2,5	eigene Referenz-population[n]	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				
Cadarette 2001	Hologic QDR-4500 (Calgary) Hologic QDR-2000 (Halifax, Quebec) Hologic QDR-1000 (Saskatoon, Vancouver, [Waltham, Massachusetts, USA]) Lunar DPX (St. John's [Madison, Wisconsin, USA])	Schenkelhals	T ≥ -1,0	T ≤ -2,0[k]	T ≤ -2,5	ja[o] (laut Autoren: ähnlich zu NHANES-III)	ja[h]
Cadarette 2004	Hologic (n. g.)[p] Lunar (n. g.)[p] Norland (n. g.)[p] Unbekannt (n. g.)[p]	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	T ≥ -1,0	-1,0 ≥ T ≥ -2,5	T ≤ -2,5	n. g.	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				
Cass 2006	Hologic QDR-4500A[q] (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule Hüfte	T ≥ -1,0	-1,0 ≥ T ≥ -2,5	T ≤ -2,5[f]	nach Hersteller-angaben	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Cook 2005	Hologic QDR-4500C (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	T ≥ -1,0	T ≤ -2,0	T ≤ -2,5 gemessen an mindestens einem Messort	nach Hersteller-angaben	n. g.
Delialioğlu 2009	Lunar DPX-IQ (Madison,Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	T > -1,0[f]	-1,0 ≥ T ≥ -2,5[f]	T ≤ -2,5[f] Auswertungen für Einzelmessorte	n. g.	n. g.
Gasser 2005	Hologic QDR-1000 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	T > - 1,0	-1 ≥ T > -2,5	T ≤ -2,5[f] gemessen an mindesten einem Messort	318 kaukasische Frauen im Alter von 20-80 Jahren aus Bern	Phantommessungen gemäß Herstellerangaben: Präzisionsfehler: in vitro: 0,3 %, in vivo: 1,0 %
Gnudi 2005	Norland XR 36 (Fort Atchinson, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	T ≤ -2,0[r, s]	T ≤ -2,5[f] gemessen an mindestens einem Messort	nach Hersteller-angaben[t]	Wirbelsäule: 1,2 % Schenkelhals: 1,9 %
Goemaere 1999	Hologic QDR-1000+ und QDR-2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule Schenkelhals Hüfte	T > -1,0[f]	-1,0 ≥ T ≥ -2,5[f]	T < -2,5[f] Auswertungen für Einzelmessorte	nach Hersteller-angaben	Kreuzkalibrierungen durchgeführt, maximale Differenz: 0,009 g/cm^2 (nicht näher beschrieben)

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Gourlay 2005[u]							
Gourlay et al 2005	Hologic QDR-1000, 2000 oder 4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	n. g.	n. g.	$T \leq -2,5$[f]	NHANES-III[v, w]	tägliche Kreuzkalibrierungen sowie Phantomerhebungen (nicht näher beschrieben)
Richy et al 2004 b Sedrine et al. 2001	Hologic QDR-2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	$T > -1,0$	$-2,5 < T \leq -1$ $T \leq -2,0$[k, y] gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessorte	$T \leq -2,5$[f, y]	Referenzpopulation aus Liege[x]	n. g.
Gourlay 2008	Hologic, nicht näher beschrieben (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	n. g.	n. g.	$T \leq -2,5$[z]	Wirbelsäule nach Hersteller-angaben (Hologic) Schenkelhals nach NHANES-III[v]	n. g.
Karkucak 2008	Hologic QDR-2000 (n. g.)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	$T \leq -2,0$[k] Auswertungen für Einzelmessorte			n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Lydick 1998	Lunar, nicht näher beschrieben (Madison, Wisconsin, USA)[aa] Hologic, nicht näher beschrieben (Waltham, Massachusetts, USA)[aa] Norland, nicht näher beschrieben (Fort Atkinson, Wisconsin, USA)[aa] Andere[aa]	Schenkelhals	$T \leq -2,0$[k]			nach Hersteller-angaben	Phantomerhebungen gemäß Herstellerangaben (nicht näher beschrieben), jede beteiligte Einrichtung führte selbstständig Qualitätssicherungen durch
Machado 2008	Hologic QDR-4500c (n. g.)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	$T \geq -1,0$[f]	$-1,0 > T > -2,5$[f]	$T \leq -2,5$[f] gemessen an mindestens einem Messort	NHANES III (Hüfte) nach Hersteller-angaben (Hologic, LWS)	n. g.
Martinez-Aguilá 2007	Hologic, nicht näher beschrieben (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	$T > -1,0$[f]	$-1,0 \geq T > -2,5$[f]	$T \leq -2,5$[f] gemessen an mindestens einem Messort	eigene Referenz-population[bb]	tägliche (Wirbelsäule) bzw. wöchentliche (Schenkelhals) Phantom-erhebungen (nicht näher beschrieben)
Mauck 2005	Hologic QDR-2000 (Waltham, Massachusetts, USA), Softwareversion 5.40	Schenkelhals	n. g.	n. g.	$T \leq -2,5$[f]	eigene Referenz-population[cc], [dd]	Wirbelsäule: 0,6 % Schenkelhals: 1,5 %

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Michaëlsson 1996	Lunar DPX-L (Madison, Wisconsin)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals[ee]	T > -1,0[f]	-1,0 ≥ T ≥ -2,5[f]	T < -2,5[f]	nach Hersteller-angaben (junge, weibliche Erwachsene aus USA)	Qualitätssicherung durch Phantomerhebungen LWS: 1 %[ff]
			Auswertungen für Einzelmessorte				
Nguyen 2004	Lunar DPX-L Densitometer (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule Schenkelhals	n. g.	T ≥ -2,0[k, gg]	T ≤ -2,5	junge, australische Frauen (nicht näher beschrieben)	Institutsinterne SD des Messfehlers: Wirbelsäule: 0,02 g/cm^3 Schenkelhals: 0,03 g/cm^3
			gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessort Schenkelhals				
Omodei 2008	GE Lunar DPX (n. g.) Hologic QDR-4500 (n. g.)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T < -2,5[f]	nach Hersteller-angaben	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				
OSTEO-DENT	Hologic QDR-4500 (Bedford, Massachusetts, USA) GE Lunar Prodigy (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[f]	nach Hersteller-angaben (Wirbelsäule, Hologic), Schenkelhals nach NHANES-III)	Qualitätssicherung[hh] Standardisierung der Geräte anhand Phantom-erhebungen (nicht näher beschrieben)
			gemessen an mindestens einem Messort				
Richy 2004a	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	T > -1,0[f]	-1,0 ≥ T ≥ -2,49[f]	T ≤ -2,5[f]	nach Hersteller-angaben	n. g.
Rud 2005	Hologic QDR-2000 und QDR-1000/ W (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	T ≥ -1	T ≤ -2,0[y, ii]	T ≤ -2,5[y, ii]	nach Hersteller-angaben (Wirbelsäule) NHANES-III[v]	ja[jj]
			gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessort Schenkelhals				

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Russell 2001	Hologic QDR-4500 (n. g.), Lunar IQ (n. g.)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals[kk]	n. g.	-2,0 ≥ T > -2,5	T ≤ -2,5[f] Auswertungen für Einzelmessorte	nach Hersteller-angaben (NHANES)[ll]	Schenkelhals: ≤ 2 %
Salaffi 2005	Hologic QDR-4500 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T < -2,5[f] Auswertungen für Einzelmessorte	nach Hersteller-angaben	Geräte zu Beginn der Studie mittels Phantom-messung kalibriert Wirbelsäule: 10 Mess-wiederholungen weitere Qualitätssicherung gemäß Herstellerangaben (nicht näher beschrieben)
Sedrine 2002	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	n. g.	T < -2,5 gemessen an mindestens einem Messort	gesunde belgische postmenopausale Frauen[mm]	n. g.
Ungar 2000	Hologic- oder Lunar-Geräte (nicht näher beschrieben)	Wirbelsäule (L1-4) Schenkelhals	T ≤ 2,0[k, ,nn] gemessen an mindestens einem Messort			nach Hersteller-angaben (Wirbelsäule), Schenkelhals[oo]	Kalibrierung[oo]
Verdijk 2009	Hologic QDR-4500 W/ Version 12.4 (n. g.)	Wirbelsäule Schenkelhals Hüfte	T ≥ -1,0[f]	-1,0 > T > -2,5[f]	T ≤ -2,5[f] gemessen an mindestens einem Messort	NHANES III (Hüfte) nach Hersteller-angaben (Hologic, LWS)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Von Mühlen 1999	Hologic QDR 1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	T > -1	-1 ≥ T > -2	T ≤ -2,0[pp]	nach Hersteller-angaben	tägliche Kalibrierung mittels Erhebungen am Phantom; Präzisionsfehler: 1,5 %
Yaraman 2003	Lunar DPX-IQ (n. g.)	Wirbelsäule[qq] Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[f] Auswertungen für Einzelmessorte	Kollektiv von 30-Jährigen	n. g.
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose							
Haugeberg 2002	Lunar Expert, nicht näher beschrieben (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	T ≤ -1,0[f] gemessen an mindestens einem Messort	T ≤ -2,5[f]	eigene Referenz-population[rr]	Langzeitpräzision (am Phantom erhoben): 0,8 % Präzision (in vivo, 42 Messwiederholungen): Wirbelsäule: 2,4 % Schenkelhals: 1,7 % Interratervariabilität (N = 4): Wirbelsäule: 0,9 %-1,8 % Schenkelhals: 0,5 %-1,6 %
Nolla 2001	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	T ≤ -1,0[k] Z ≤ -1,0[k] gemessen an mindestens einem Messort		T ≤ -2,5[f]	eigene Referenz-population[ss]	Kalibrierung mittels Phantomerhebung täglich (Wirbelsäule) bzw. wöchentlich (Schenkelhals)

n. g. = nicht genannt; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; SD = Standardabweichung; T = T-Score; Z = Z-Score

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt getrennt nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt durch eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

b: Gerätehersteller, Modell (Ort, Land in Klammern), sofern angegeben.
c: Es werden nur die Messorte, die in der jeweiligen Studie zur Diagnosesicherung herangezogen wurden, aufgeführt,für die Auswertungen zu Testgütekriterien vorlagen.
d: Definierte Kriterien für die Diagnosestellung durch den Referenztest.
e: Als Variationskoeffizienten angegeben, sofern nicht anders vermerkt.
f: Nach den Kriterien der WHO.
g: Entspricht 0,681 g/cm^2 (nicht hispanische Weiße).
h: Nach Genant et al. 1994 [375].
i: Dieser Trennwert wurde ausschließlich für Personen ≥ 70 Jahre berichtet.
j: Junge, kaukasische Männer.
k: In dieser Studie als Kriterium für geringe Knochendichte definiert.
l: Unter Nutzung der NHANES-III-Datenbank.
m: Als primäre Zielgröße definiert.
n: Junge kanadische Frauen (nicht veröffentlichte Daten).
o: Nach Tenenhouse et al. 2000 [376].
p: Hologic: N = 8; Lunar: N = 586; Norland: N = 2; unbekanntes Gerät: N = 48.
q: Vier Messungen (bezogen auf die gesamte Stichprobe) wurden mit dem Gerät Hologic 1000 QDR-4500W durchgeführt. Ob diese bzw. wie viele die Subgruppe der Kaukasier betrafen, ist der Publikation nicht zu entnehmen.
r: Schwellenwert, nach dem Frauen ohne Risiko eine medizinische Behandlung benötigen.
s: Gemäß NOF 1999.
t: Europäische, weibliche Population (nicht näher beschrieben).
u: Für diese Studie wurden in den dazugehörigen Publikationen unterschiedliche Untersuchungen durchgeführt, sodass die Angaben entsprechend getrennt dargestellt werden.
v: Nach Looker et al. 1998 [377].
w: Nicht-hispanische Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren.
x: Nach Reginster et al. 1995 [378] und nach Reginster et al 1996 [379] .
y: In der Studie wurde zunächst die Einteilung nach der WHO eingesetzt (T > -1, -1 ≥ T > -2,5, T ≤ -2,5), schlussendlich wurden dann aber nicht diese, sondern die in der Tabelle dargestellten Trennwerte untersucht.
z: Vermutlich nach Kriterien der WHO.
aa: Lunar: 54 % der Fälle, Hologic: 41 % der Fälle; Norland: 3 % der Fälle; Andere Geräte: 2 % der Fälle.
bb: Spanische Population des Multicentre Research Project on Osteoporosis (MRPO-Studie nach [372]).
cc: Nach Melton et al. 1998 [380].
dd: Junge, gesunde Frauen aus Rochester im Alter von 20 bis 29 Jahren.
ee: Einzelmessorte: Ward´sches Dreieck, Trochanter, Schenkelhals.
ff: Unklar blieb, welche Art von Varianzangabe hier gemeint ist.

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

gg: Als primärer Trennwert der Studie angelegt (nach NOF, nach Mema et al. 1987 [381]).
hh: Nach Orwoll et al. 1991 [382].
ii: In der Publikation wurde von den Autoren „U“ eingeführt. Gemeint ist der jeweils niedrigste T-Score am Schenkelhals, der Hüfte oder der LWS erhoben.
jj: Nach Abrahamsen et al. 1995 [383] .
kk: Weitere Messorte: ganzer Femur (Ward’sches Dreieck, Trochanter).
ll: Für die Messungen mit Hologic-Geräten.
mm: Nach Reginster 1995[378]
nn: Nach Eddy et al. 1998 [384].
oo: Nach Pocock et al. 1992 [385].
pp: Gemessen am Schenkelhals (nach NOF).
qq: L1 bis 4 und L2 bis 4.
rr: Nach Haugeberg et al. 2000 [386].
ss: Gesunde Spanier nach Diaz-Curiel et al. 1997 [372].

Tabelle 76: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen

Studienname[a]	**$N_{Einschluss}$**[b]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Personen)**
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Machado 2009	202[c]	202	trifft nicht zu
Shepherd 2007[d]	2995		
	Entwicklungskohorte:		
	1497	1497	trifft nicht zu[e]
	Validierungskohorte:		
	1498	n. g.[f]	n. g.
Verdijk 2009	65	64	fehlende DXA-Erhebung (N = 1)
Zimering 2007	n. g.	197[g]	n. g.
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Ayers 2000	312	312	trifft nicht zu
Cadarette 1999[d]	398	398[h]	keine Erhebung möglich (N = 3[h])
Cadarette 2000[d]	1376		
	Entwicklungskohorte:		
	926	924[i]	N = 2[i]
	Validierungskohorte:		
	450	450	trifft nicht zu
Cadarette 2001	2365	2365	trifft nicht zu
Cadarette 2004	644	644[j]	trifft nicht zu
Cass 2006	64[k]	59	keine DXA-Messung (N = 5)
Cook 2005	208	n. g.[h]	n. g.
Delialioğlu 2009	98	98	trifft nicht zu
Gasser 2005	415[l]	382[m]	keine klinischen Informationen (N = 1) keine auswertbaren Röntgenaufnahmen (N = 23) keine auswertbaren DXA-Ergebnisse (N = 9)
Gnudi 2005	1187[n]		
	Entwicklungskohorte:		
	709	709	trifft nicht zu
	Validierungskohorte:		
	478	478	trifft nicht zu
Goemaere 1999	n. g.	300[o]	n. g.[p]
Gourlay 2005	4035[q]	4035	n. g.
Gourlay 2008[d]	7617	7617	trifft nicht zu

(Fortsetzung)

Tabelle 76: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

Studienname[a]	**$N_{Einschluss}$**[b]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Personen)**
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)			
Karkucak 2008	177	177	trifft nicht zu
Lydick 1998	1424	1246	perimenopausal (N = 145) keine auswertbaren DXA-Ergebnisse[r] (N = 33)
Machado 2008	588[s]	588	trifft nicht zu
Martinez-Aguilá 2007	665	665[t]	trifft nicht zu
Mauck 2005[d]	202	202	trifft nicht zu
Michaëlsson 1996	106	106[u]	trifft nicht zu
Nguyen 2004[d]	410[v]	410	trifft nicht zu
Omodei 2008	224	224	trifft nicht zu
OSTEODENT	663[w]	Indextest: OSIRIS:	
		653	keine auswertbaren Röntgenaufnahmen (N = 8) keine auswertbaren DXA-Ergebnisse (N = 2)
		Indextest: Alter:	
		607[x]	n. g.
Richy 2004a	n. g.	407	n. g.
Rud 2005[d]	2016	2009[y]	fehlende Angaben zur Berechnung des Scores (N = 7)
Russell 2001	989	989[z]	trifft nicht zu[aa]
Salaffi 2005	1522	n. g.[h]	n. g.
Sedrine 2002	1303	1303	trifft nicht zu[bb]
Ungar 2000	313	307	Studienabbrecher (N = 6)
Verdijk 2009	234	226	fehlende Daten DXA / Indextest (N = 8)
Von Mühlen 1999	1013	1013	trifft nicht zu
Yaraman 2003	60	60[cc]	trifft nicht zu[dd]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
Haugeberg 2002[d]	287	287	trifft nicht zu
Nolla 2001	128	n. g.[h]	n. g.
DXA = Dual X-Ray Absorptiometry, LWS = Lendenwirbelsäule, N = Anzahl Personen, n. g. = nicht genannt			

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt getrennt nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt durch eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.
b: Zunächst eingeschlossene Patienten, die dann aber aus Gründen, die nicht direkt mit den Messverfahren zusammenhängen, vor Durchführung eines der beiden Messeverfahren doch nicht teilnahmen, werden nicht der eingeschlossenen Population zugerechnet.
c: Subgruppenuntersuchung von ausschließlich Männern über 50 Jahre der Ursprungskohorte (N = 1706).

(Fortsetzung)

XTabelle 76: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter PersonenX (Fortsetzung) (Fortsetzung)

d: Sekundäranalyse von Daten einer Beobachtungsstudie, Registerdaten oder anderen bestehenden Datensätzen.
e: Ausschluss von 43 Personen bei der Modellentwicklung aufgrund fehlender Werte in mindestens einer Variablen.
f: Die Berechnungen wurden aufgrund der Annahme vorgenommen, dass alle eingeschlossenen Probanden auch ausgewertet wurden. Die Angaben der Publikation lassen darauf schließen, dass alle eingeschlossenen Personen auch ausgewertet wurden.
g: Validierungskohorte.
h: Für die Kombination der Messorte „Schenkelhals oder LWS“ konnten alle Probanden ausgewertet werden. N = 3 bezieht sich ausschließlich auf die einzelnen Messorte: Hier fehlten für einen (Schenkelhals) bzw. 2 (LWS) Teilnehmer das Messergebnis.
i: Widersprüchliche Angaben in der Publikation: Für die Messorte Schenkelhals bzw. LWS wurden 2 bzw. 1 fehlende(r) Wert(e) genannt, für den Messort Schenkelhals oder LWS ebenfalls 2.
j: Ca. 10 % der Personen hatten keinen Östrogenwert. Dies wurde dann konservativ als "keine Östrogentherapie" g:schätzt und der fehlende Wert entsprechend ersetzt.
k: Subgruppe: Kaukasier
l: Nicht explizit in Publikation angegeben. Angabe lässt sich aus Anzahl gescreenter (423 Personen) und wegen definierter Ausschlusskriterien ausgeschlossener Personen ableiten.
m: Es wurden für diesen Vergleich allerdings nur 192 untersucht. Für die Personen dieser Gruppe lag keine Indikation zur DXA vor. Die Daten für die Gruppe mit Indikation zur DXA sind ab Abschnitt 5.4.7 dargestellt. Die Ausschlussgründe bezogen sich allerdings auf die Differenz zwischen den 415 eingeschlossenen und insgesamt 382 ausgewerteten Personen.
n: Gescreent wurden ursprünglich 1366 Probanden.
o: Für den Messort Schenkelhals (Messort LWS: N = 299, Messort Hüfte: N = 297).
p: Es fanden sich keine Angaben zum Probandenfluss. Allerdings ließen sich aus ein tabellarischen Darstellung die Fallzahlen für die einzelnen Messorte ableiten.
q: Probanden im Alter von 45 bis 64 Jahren: N = 2539, Probanden ab dem 65. Lebensjahr: N = 1496.
r: Für den Messort Schenkelhals.
s: Subgruppenuntersuchung von ausschließlich postmenopausalen Frauen der Ursprungskohorte (N = 1672).
t: Retrospektive Analyse.
u: Für 5 Personen fehlten DXA-Messungen (1x LWS und 4x Schenkelhals). Daher kann die Zahl der ausgewerteten Personen um bis zu 4 kleiner sein. Angabe hier erfolgt unter der Annahme, dass alle eingschlossenen auch ausgewertet wurden
v: Extraktionen konnten nur für die Validierungskohorte vorgenommen werden, da für die Entwicklungskohorte keine Daten berichtet sind.
w: Nicht explizit in Publikation angegeben. Angabe lässt sich aus Anzahl gescreenter (671 Personen) und wegen definierter Ausschlusskriterien ausgeschlossener Personen ableiten.
x: Ausgewertet wurden alle Teilnehmerinnen, die eine zentrale DXA erhalten haben und für die dentale Röntgenaufnahmen vorlagen.
y: Für 2009 Personen waren Angaben für mindestens einen Messort vorhanden. Für den Messort Schenkelhals lagen für 1997 und für den Messort LWS 2007 Personen Angaben vor.
z: Für 989 Personen waren Angaben für mindestens einen Messort vorhanden. Für den Messort LWS (L1-L4) lagen für 909 Personen Angaben vor.
aa: Für den Messort LWS: Bildung von Osteophyten, Sklerose bei N = 80.
bb: Sekundäranalyse eines Datensatzes.
cc: Für 60 Personen waren Angaben für mindestens einen Messort vorhanden. Für den Messort Wirbelsäule (L1-L4) lagen für 59 Personen Angaben vor.
dd: Für den Messort LWS fehlt die Messung für eine Person (eigene Berechnung).

Tabelle 77: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Bewertung der Übertragbarkeit

Studienname[a]	**Generalisierbarkeit**	**Replizierbarkeit**
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Machado 2009	ja	ja[b]
Shepherd 2007	unklar[c]	ja
Verdijk 2009	unklar[d]	ja
Zimering 2007	ja	ja
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Ayers 2000	ja	ja
Cadarette 1999	ja	unklar[e]
Cadarette 2000	ja	unklar[f]
Cadarette 2001	ja	ja
Cadarette 2004	unklar[g]	unklar[h]
Cass 2006	unklar[f]	ja
Cook 2005	unklar[i]	ja
Delialioğlu 2009	unklar[j]	unklar[f]
Gasser 2005	unklar[i]	ja
Gnudi 2005	unklar[k]	ja
Goemaere 1999	ja	ja
Gourlay 2005	unklar[i]	ja
Gourlay 2008	ja[l]	unklar[m]
Karkucak 2008	unklar[n]	unklar[f]
Lydick 1998	unklar[o]	unklar[p]
Machado 2008	ja	ja
Martinez-Aguilá 2007	unklar[q]	ja
Mauck 2005	unklar[r]	ja
Michaëlsson 1996	ja	ja
Nguyen 2004	unklar[s]	unklar[e]
Omodei 2008	unklar[j]	ja
OSTEODENT	unklar[j]	unklar[j]
Richy 2004a	unklar[t]	unklar[u]
Rud 2005	unklar[n]	ja
Russell 2001	unklar[v]	ja
Salaffi 2005	unklar[w]	ja
Sedrine 2002	unklar[j]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Bewertung der Übertragbarkeit (Fortsetzung)

Studienname[a]	Generalisierbarkeit	Replizierbarkeit
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Ungar 2000	unklar[i]	unklar[h]
Verdijk 2009	unklar[j]	ja
Von Mühlen 1999	unklar[x]	ja
Yaraman 2003	unklar[j]	unklar[y]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose		
Haugeberg 2002	ja	ja
Nolla 2001	unklar[z]	ja

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt getrennt nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt durch eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.
b: Allerdings wurde ein weibliches Referenzkollektiv herangezogen.
c: 80 % ehemalige Raucher in der Stichprobe.
d: Selektion auf Einzugsgebiet begrenzt, dessen Größe und Lage nicht berichtet sind. Männer vergleichsweise alt.
e: Fehlende / ungenaue Angaben zum Referenzkollektiv für DXA.
f: Es fehlten Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation.
g: Aufgrund der Rekrutierung und Generierung der Daten (klinische Stichprobe, allerdings mit niedriger Prävalenz aufgrund des Ausschlusses von Personen mit vorbestehenden Frakturen und dem Risiko für eine sekundäre Osteoporose) bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich.
h: Replizierbarkeit bezüglich des Referenzstandards eingeschränkt.
i: Aufgrund der Rekrutierung der Probanden (entsteht Vorselektion: z. B. durch Überweisung bei Vorliegen eines bestehenden Risikofaktors, Überweisung zur DXA durch zuständige Hausärzte etc.) bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich.
j: Hierzu finden sich keine hinreichenden Angaben.
k: Vorselektierte Stichprobe: Ausschluss von Frauen mit Risikofaktoren für sekundäre Osteoporose (siehe Ausschlusskriterien), hierdurch bleibt die Generalisierbarkeit fraglich.
l: Allerdings beachten: Frauen ab dem 67. Lebensjahr eingeschlossen!
m: Für den Referenzstandard eingeschränkte Replizierbarkeit (Gerät nicht genannt, keine Angaben zur Qualitätssicherung).
n: Durch die angelegten Selektionskriterien, Vorselektion der Stichprobe.
o: Stichprobe ist eine klinischen Stichprobe. Der Großteil der Frauen erhielt Hormonersatztherapien.
p: Multizentrische Studie: keine Angaben zu den durchgeführten Qualitätskontrollen.
q: Insgesamt war die spanische untersuchte Population (postmenopausale Frauen) eher jung: 54,2 (5,4) Jahre. Nur etwa 5 % der Teilnehmerinnen waren > 65 Jahre. Dadurch bleibt die Generalisierbarkeit eingeschränkt.
r: Ältere Probandinnen (> 65 Jahre) sind in der Stichprobe überrepräsentiert. Frauen, deren Hormonersatztherapie kürzer als 5 Jahre andauerte wurden von der Analyse ausgeschlossen.
s: Aufgrund des vergleichsweise erhöhten mittleren Alters (SD) der Stichprobe (70,6 [7,3]) bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich.
t: Entwicklungs- und Validierungskohorte wiesen ähnliche Charakteristika auf und entstammten demselben Setting. Der Score müsste an weiteren Populationen validiert werden, um die Ergebnisse generalisieren zu können.
u: Relevante Variablen nicht definiert.
v: Nur etwa 5 % der Teilnehmer waren > 65 Jahre.
w: Aufgrund fehlender Stichprobenbeschreibung.
x: Intention war, ältere Frauen zu untersuchen, deshalb liegt das mittlere Alter etwa 10 Jahre höher als in anderen Studien.

(Fortsetzung)

XTabelle 77: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Bewertung der ÜbertragbarkeitX (Fortsetzung) (Fortsetzung)

y: Es finden sich keine hinreichenden Angaben zum Referenztest.
z: Population: postmenopausale Frauen mit Rheumatoider Arthritis (Krankheitsdauer länger als ein Jahr, hohe Krankheitsschwere [ESR, CRP-Raten erhöht], längere Immobilität [HAQ]), bedeutet nicht repräsentative Stichprobe, klinische Stichprobe.

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Machado 2009	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	16,8	**OST < 1**	16*	18*	46*	122*	47,1	72,6
				OST < 2	21*	13*	61*	107*	61,8	63,7
				OST < 3[f]	26*	8*	84*	84*	76,5	50
				OST < 4	29*	5*	113*	55*	85,3	32,7
				OSTA < 1	13*	21*	30*	138*	38,2	82,1
				OSTA < 2	19*	15*	54*	114*	55,9	67,9
				OSTA < 3[f]	25*	9*	70*	98*	73,5	58,3
				OSTA < 4	26*	8*	96*	72*	76,5	42,9
				BWC < 65	9*	25*	18*	150*	26,5	89,3
				BWC < 70	16*	18*	38*	130*	47,1	77,4
				BWC < 75[f]	25*	9*	65*	103*	73,5	61,3
				BWC < 80	28*	6*	108*	60*	82,4	35,7
Shepherd 2007	Entwicklungskohorte:									
	T ≤ -2,5	Hüfte	5,2	MORES ≥ 6	71*	7*	596*	823*	91 [80; 97]	58 [53; 62]
	Validierungskohorte:									
	T ≤ -2,5	Hüfte	4,4	**MORES ≥ 6**	63*	3*	558*	874*	95 [81; 99]	61 [57; 64]
Verdijk 2009	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	14,1	**Risikoscore ≥ 4**	1	8	4	51	11,1 [-9,4; 31,6]	92,7 [85,9; 99,6]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Zimering 2007	T ≤ -2,5	Schenkelhals	11	**Mscore ≥ 8**	19*	3*	89*	86*	88	49
				Mscore ≥ 9	19*	3*	75*	100*	88	57
				$Mscore_{Alter\text{-}Gewicht} \geq 8$[g]	19*	3*	87*	88*	85	50
				$Mscore_{Alter\text{-}Gewicht} \geq 9$[g]	19*	3*	73*	102*	85	58
				$Mscore_{Alter\text{-}Gewicht} \geq 10$[g]	17*	5*	61*	114*	75	65
				OST ≤ 2[g]	17*	5*	56*	119*	75	68
				OST ≤ 3[g]	17*	5*	72*	103*	75	59
				OST ≤ 4	19*	3*	86*	89*	85	51
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Ayers 2000	T ≤ -2,0	Schenkelhals	30	**SCORE ≥ 6**	84*	10*	155*	63*	89	29

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Cadarette 1999	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	57,5	**SCORE ≥ 15**	51*	178*	3*	166*	22,3 [16,9; 27,7]	98,2 [96,2; 100,2]
				SCORE ≥ 14	66*	162*	11*	159*	28,8 [23,0; 34,7]	93,5 [89,8; 97,2]
				SCORE ≥ 13	78*	150*	18*	152*	34,1 [27,9; 40,2]	89,3 [84,7; 94,0]
				SCORE ≥ 12	96*	132*	29*	141*	41,9 [35,5; 48,3]	82,8 [77,2; 88,5]
				SCORE ≥ 11	114*	114*	35*	135*	50,2 [43,7; 56,7]	79,3 [73,2; 85,4]
				SCORE ≥ 10	135*	93*	51*	119*	59,0 [52,6; 65,3]	69,8 [62,9; 76,7]
				SCORE ≥ 9	158*	70*	68*	102*	69,4 [63,5; 75,4]	59,8 [52,4; 67,2]
				SCORE ≥ 8	176*	52*	82*	88*	77,3 [71,9; 82,7]	51,5 [43,9; 59,0]
				SCORE ≥ 7	191*	37*	103*	67*	83,8 [79,1; 88,6]	39,6 [32,3; 47,0]
				SCORE ≥ 6[n]	205*	23*	116*	54*	90,0 [86,1; 93,8]	32,0 [24,9; 39,0]
				SCORE ≥ 5	213*	15*	128*	42*	93,4 [90,2; 96,7]	24,9 [18,3; 31,4]
	T ≤ -2,0	Schenkelhals	49,6	**SCORE ≥ 15**	47*	150*	7*	194*	23,9 [17,9; 29,8]	96,5 [94,0; 99,0]
				SCORE ≥ 14	61*	136*	16*	185*	31,0 [24,5; 37,4]	92,0 [88,2; 95,8]
				SCORE ≥ 13	73*	124*	23*	178*	37,1 [30,3; 43,8]	88,5 [84,1; 92,9]
				SCORE ≥ 12	88*	109*	36*	165*	44,7 [37,7; 51,6]	82,0 [76,7; 87,3]
				SCORE ≥ 11	105*	92*	44*	157*	53,3 [46,3; 60,3]	78,0 [72,3; 83,7]
				SCORE ≥ 10	123*	74*	62*	139*	62,4 [55,7; 69,2]	69,0 [62,6; 75,4]
				SCORE ≥ 9	145*	52*	81*	120*	73,6 [67,4; 79,8]	59,5 [52,7; 66,3]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Cadarette 1999 (Fortsetzung)	T ≤ -2,0	Schenkelhals	49,6	**SCORE ≥ 8**	160*	37*	98*	103*	81,2 [75,8; 86,7]	51,0 [44,1; 57,9]
				SCORE ≥ 7	172*	25*	122*	79*	87,3 [82,7; 92,0]	39,5 [32,7; 46,3]
				SCORE ≥ 6[n]	178*	19*	143*	58*	90,4 [86,2; 94,5]	29,0 [22,7; 35,3]
				SCORE ≥ 5	185*	12*	156*	45*	93,9 [90,6; 97,2]	22,5 [16,7; 28,3]
	T ≤ -2,0	LWS	34,1	**SCORE ≥ 15**	36*	100*	18*	244*	26,7 [19,2; 34,1]	93,1 [90,0; 96,2]
				SCORE ≥ 14	46*	90*	31*	231*	34,1 [26,1; 42,1]	88,1 [84,2; 92,0]
				SCORE ≥ 13	51*	85*	44*	218*	37,8 [29,6; 46,0]	83,1 [78,6; 87,7]
				SCORE ≥ 12	64*	72*	61*	201*	46,7 [38,3; 55,1]	76,6 [71,5; 81,8]
				SCORE ≥ 11	74*	62*	76*	186*	54,1 [45,7; 62,5]	70,9 [65,4; 76,4]
				SCORE ≥ 10	84*	52*	102*	160*	61,5 [53,3; 69,7]	60,9 [55,0; 66,8]
				SCORE ≥ 9	95*	41*	133*	129*	69,6 [61,9; 77,4]	49,4 [43,4; 55,5]
				SCORE ≥ 8	105*	31*	155*	107*	77,0 [69,9; 84,1]	41,0 [35,0; 47,0]
				SCORE ≥ 7	115*	21*	180*	82*	84,4 [78,3; 90,6]	31,4 [25,8; 37,0]
				SCORE ≥ 6	127*	9*	195*	67*	93,3 [89,1; 97,5]	25,7 [20,4; 31,0]
				SCORE ≥ 5	130*	6*	212*	50*	95,6 [92,1; 99,0]	19,2 [14,4; 23,9]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Cadarette 2000	Entwicklungskohorte:									
	T < -1,0	LWS oder Schenkelhals	58,1	ORAI ≥ 9	414*	123*	167*	220*	77,1 [73,3; 80,5]	56,8 [51,7; 61,8]
	T ≤ -2,0		22,7		189*	21*	392*	322*	90,0 [84,9; 93,6]	45,1 [41,4; 48,8]
	T ≤ -2,5		10,9		98*	3*	483*	340*	97,0 [90,9; 99,2]	41,3 [37,9; 44,8]
	Gütekriterien in Abhängigkeit der Anzahl der Variablen:									
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	29,4*	6	193*	17*	381*	333*	91,9 [87,1; 95,1]	46,6 [42,9; 50,4]
				5	192*	18*	375*	339*	91,4 [86,6; 94,7]	47,5 [43,8; 51,2]
				4	193*	17*	396*	318*	91,9 [87,1; 95,1]	44,5 [40,9; 48,3]
				3	189*	21*	392*	322*	90,0 [84,9; 93,6]	45,1 [41,4; 48,8]
				2	197*	13*	425*	289*	93,8 [89,4; 96,5]	40,5 [36,9; 44,2]
				1	169*	41*	331*	383*	80,5 [74,3; 85,5]	53,6 [49,9; 57,3]
	Validierungskohorte:									
	T ≤ -1,0	LWS oder Schenkelhals	59,6	**ORAI ≥ 9**	207*	61*	76*	106*	77,2 [71,7; 82,0]	58,2 [50,7; 65,4]
	T ≤ -2,0		23,3		98*	7*	185*	160*	93,3 [86,3; 97,0]	46,4 [41,0; 51,8]
	T ≤ -2,5		12,0		51*	3*	232*	164*	94,4 [83,7; 98,6]	41,4 [36,5; 46,5]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Cadarette 2001	T ≤ -1,0	Schenkelhals	68,3	**ABONE ≥ 2**	1049*	580*	263*	473*	64,4 [62,1; 66,8]	64,2 [60,8; 67,6]
				Gewicht < 70 kg	1044*	585*	280*	456*	64,1 [61,7; 66,4]	61,9 [58,4; 65,4]
				NOF ≥ 1	1432*	197*	548*	188*	87,9 [86,3; 89,4]	25,6 [22,4; 28,7]
				ORAI ≥ 9	1355*	274*	414*	322*	83,2 [81,4; 85,0]	43,7 [40,2; 47,3]
				SCORE ≥ 6	1476*	153*	509*	227*	90,6 [89,2; 92,0]	30,8 [27,5; 34,1]
	T ≤ -2,0	Schenkelhals	25,4	**ABONE ≥ 2**	479*	126*	832*	928*	79,1 [75,9; 82,3]	52,7 [50,3; 55,0]
				Gewicht < 70 kg	482*	123*	841*	919*	79,6 [76,4; 82,8]	52,2 [49,9; 54,5]
				NOF ≥ 1	567*	38*	1412*	348*	93,7 [91,8; 95,6]	19,8 [17,9; 21,7]
				ORAI ≥ 9	570*	35*	1199*	561*	94,2 [92,3; 96,1]	31,9 [29,7; 34,1]
				SCORE ≥ 6	590*	15*	1394*	366*	97,5 [96,3; 98,8]	20,8 [18,9; 22,7]
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	10,0	**ABONE ≥ 2**	199*	40*	1112*	1014*	83,3 [78,5; 88,0]	47,7 [45,6; 49,8]
				Gewicht < 70 kg	208*	31*	1114*	1012*	87,0 [82,8; 91,3]	47,6 [45,5; 49,7]
				NOF ≥ 1	230*	9*	1748*	378*	96,2 [93,8; 98,6]	17,8 [16,2; 19,4]
				ORAI ≥ 9	233*	6*	1535*	591*	97,5 [95,5; 99,5]	27,8 [25,9; 29,7]
				SCORE ≥ 6	238*	1*	1745	381*	99,6 [98,8; 100,0]	17,9 [16,2; 19,5]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Cadarette 2004	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	16,5	**Gewicht < 70 kg**	99*	7*	352*	186*	93,4 [86,9; 97,3]	34,6 [30,6; 38,8]
				ORAI > 8	98*	8*	330*	208*	92,5 [85,7; 96,7]	38,7 [34,5; 42,9]
				OST (Version 1) < 2	97*	9*	292*	246*	91,5 [84,5; 96,0]	45,7 [41,5; 50,0]
				OST (Version 2) < 2	101*	5*	325*	213*	95,3 [89,3; 98,5]	39,6 [35,4; 43,9]
Cass 2006	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	8,5	**ORAI ≥ 9**	3*	2*	15*	39*	60 [4; 94]	72 [57; 81]
				SCORE ≥ 6	4*	1*	20*	34*	80 [27; 98]	63 [50; 76]
Cook 2005	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	21,6	Gewicht ≤ 60 kg	25*	20*	49*	114*	56	70
				ORAI ≥ 14	19*	26*	23*	140*	43	86
				OSIRIS ≤ 0[g]	32*	13*	44*	119*	70	73
				OST ≤ -1	23*	22*	29*	134*	52	82
				SCORE ≥ 12[g]	23*	22*	28*	135*	50	83
				SOFSURF ≥ 1	32*	13*	54*	109*	72	67
	T ≤ -1,0	LWS oder Hüfte	69,2	Gewicht ≤ 65 kg	102*	42*	29*	35*	71	55
				ORAI ≥ 8	102*	42*	21*	43*	71	67
				OSIRIS ≤ 2	101*	43*	17*	47*	70	73
				OST ≤ 2	104*	40*	21*	43*	72	67
				SCORE > 8	81*	63*	10*	54*	56	84
				SOFSURF ≥ 0	91*	53*	13*	51*	63	80

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Cook 2005 (Fortset-zung)	Analysen für ≥ 90 % Sensitivität:									
	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	21,6	Gewicht ≤ 80 kg	43*	2*	139*	24*	96	15
				ORAI ≥ 0	43*	2*	154*	9*	96	5,6
				OSIRIS ≤ 5	43*	2*	127*	36*	96	22
				OST ≤ 3	41*	4*	109*	54*	91	33
				SCORE ≥ 4	42*	3*	121*	42*	93	26
				SOFSURF ≥ -2	41*	4*	127*	36*	91	22
	T ≤ -1,0	LWS oder Hüfte	69,2	Gewicht ≤ 80 kg	132*	12*	49*	15*	92	23
				ORAI ≤ 2	134*	10*	55*	9*	93	14
				OSIRIS ≤ 5	130*	14*	41*	23*	90	36
				OST ≥ 5	135*	9*	48*	16*	94	25
				SCORE ≥ 3	131*	13*	41*	23*	91	36
				SOFSURF ≥ -2	130*	14*	40*	24	90	38

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Delialioğlu 2009	T ≤ -2,5	LWS	33,7	**NOF ≥ 1**	14*	19*	18*	47*	42	72
				OPERA > 2	4*	29*	5*	60*	12	93
				OST < 2	18*	15*	16*	49*	54	76
				AMMEB ≥ 10	20*	13*	18*	47*	60	73
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	14,3	**NOF ≥ 1**	8*	6*	32*	52*	60	62
				OPERA > 2	5*	9*	24*	60*	35	71
				OST < 2	11*	3*	27*	57*	80	68
				AMMEB ≥ 10	11*	3*	27*	57*	80	68
Gasser 2005	T ≤ -2,5	LWS und / oder Schenkelhals	28,5*	Anzahl Indikationskriterien zur DXA ≥ 1	74	35	116	157	67,9 [58,2; 76,3]	57,5 [51,4; 63,4]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Gnudi 2005	Entwicklungskohorte:									
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	61,8	PPL-BMD = 0,207 (Sensitivität = 99,0)	434*	4*	225*	46*	99,0	17,0
				PPL-BMD = 0,275 (Sensitivität = 98,0)	429*	9*	206*	65*	98,0	24,0
				PPL-BMD = 0,323 (Sensitivität = 97,0)	425*	13*	184*	87*	97,0	32,1
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	39,6	PPL-BMD = 0,090 (Sensitivität = 99,0)	278*	3*	369*	59*	99,0	13,8
				PPL-BMD = 0,132 (Sensitivität = 98,0)	275*	6*	330*	98*	98,0	22,9
				PPL-BMD = 0,156 (Sensitivität = 97,0)	273*	8*	307*	121*	97,0	28,3
	Validierungskohorte:									
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	60,9	**PPL-BMD = 0,207**	289*	2*	178*	9*	99,3	4,8
				PPL-BMD = 0,275	286*	5*	166*	21*	98,3	11,2
				PPL-BMD = 0,323	281*	10*	156*	31*	96,6	16,6
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	37,2	**PPL-BMD = 0,090**	173*	5*	249*	51*	97,2	16,9
				PPL-BMD = 0,132	170*	8*	217*	83*	95,5	27,7
				PPL-BMD = 0,156	163*	15*	207*	93*	91,6	31,0

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Goemaere 1999	T ≤ -2,5	LWS	22,7*	„risk score“ ≥ 8,6	42*	26*	88*	143*	62	62
		Schenkelhals	30*	„risk score“ ≥ 8,6	56*	34*	73*	137*	62	65
		Hüfte	10,7*	„risk score“ ≥ 9,3	20*	12*	67*	201*	63	75
Gourlay 2005	T ≤ -2,5[h]	Hüfte	9,5	ORAI ≥ 8	345*	38*	2081*	1570*	90	43
				OSIRIS < 1	322*	61*	1351*	2301*	84	63
				OST < 2	372*	11*	2410*	1242*	97	34
				SCORE ≥ 7	360*	23*	2301*	1351*	94	37
	T ≤ -2,0[h]	Hüfte	16,8	ORAI ≥ 8	576*	102*	1846*	1511*	85	45
				OSIRIS < 1	529*	149*	1175*	2182*	78	65
				OST < 2	644*	34*	2148*	1209*	95	36
				SCORE ≥ 7	610*	68*	2048*	1309*	90	39
	T ≤ -2,5[h]	Schenkelhals	18,8	ORAI ≥ 8	622*	137*	1802*	1474*	82	45
				OSIRIS < 1	569*	190*	1114*	2162*	75	66
				OST < 2	698*	61*	2064*	1212*	92	37
				SCORE ≥ 7	668*	91*	1966*	1310*	88	40
	T ≤ -2,0[h]	Schenkelhals	29,1	ORAI ≥ 8	916*	258*	1516*	1345*	78	47
				OSIRIS < 1	798*	376*	887*	1974*	68	69
				OST < 2	1045*	129*	1717*	1144*	89	40
				SCORE ≥ 7	1010*	164*	1631*	1230*	86	43

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Gourlay 2005 (Fortset-zung)	T ≤ -2,5[h]	LWS	24,3	ORAI ≥ 8	746*	235*	1680*	1374*	76	45
				OSIRIS < 1	618*	363*	1069*	1985*	63	65
				OST < 2	834*	147*	1924*	1130*	85	37
				SCORE ≥ 7	795*	186*	1863*	1191*	81	39
	T ≤ -2,0[h]	LWS	37,9	ORAI ≥ 8	1101*	428*	1328*	1178*	72	47
				OSIRIS < 1	856*	673*	827*	1679*	56	67
				OST < 2	1238*	291*	1529*	977*	81	39
				SCORE ≥ 7	1177*	352*	1453*	1053*	77	42
	T ≤ -2,5[h]	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	32,6	ORAI ≥ 8	999*	316*	1414*	1306*	76	48
				OSIRIS < 1	842*	473*	843*	1877*	64	69
				OST < 2	1131*	184*	1632*	1088*	86	40
				SCORE ≥ 7	1131*	184*	1632*	1088*	86	40
	T ≤ -2,0[h]	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	47,3	ORAI ≥ 8	1394*	515*	1042*	1084*	73	51
				OSIRIS < 1	1107*	802*	574*	1552*	58	73
				OST < 2	1565*	344*	1191*	935*	82	44
				SCORE ≥ 7	1489*	420*	1148*	978*	78	46

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Gourlay 2005 (Fortset-zung)	*Subgruppe Alter 45-64 Jahre:*[i]									
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	5,5	ORAI ≥ 8	124*	16*	1291*	1109*	88,5 [82,0; 93,0]	46,2 [44,2; 48,2]
				OST ≤ 1	125*	15*	1320*	1080*	89,2 [82,8; 93,8]	45,0 [43,0; 47,0]
				SCORE ≥ 7	124*	16*	1444*	955*	88,5 [82,0; 93,3]	39,8 [37,8; 41,7]
	Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre:									
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	16,1	ORAI ≥ 13	215*	26*	694*	561*	89,2 [84,6, 92,8]	44,7 [42,0, 47,5]
				OST ≤ -1	204*	37*	659*	596*	84,6 [79,5, 89,0]	47,5 [44,7, 50,3]
				SCORE ≥ 11	214*	27*	724*	531*	88,8 [84,1, 92,5]	42,3 [39,6, 45,1]
	T ≤ -2,0[j]	Hüfte	17	**SCORE ≥ 6**	668*	18*	2642*	707*	97,4	21,1
		Schenkelhals	29,4		1137*	49*	2171*	678*	95,9	23,8
		LWS	38		1389*	144*	1922*	580*	90,6	23,2
		LWS, Hüfte oder Schenkelhals	47,3		1746*	162*	1563*	564*	91,5	26,5
		LWS und (Hüfte oder Schenkelhals)	21,9		851*	33*	2458*	693*	96,3	22,0
		LWS, Hüfte und Schenkelhals	12		473*	11*	2837*	714*	97,7	20,1

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Gourlay 2005 (Fortsetzung)	T ≤ -2,5	Hüfte	9,5	**SCORE ≥ 6**	376*	7*	2933*	719*	98,2	19,7
		Schenkelhals	18,5		723*	23*	2585*	704*	96,9	21,4
		LWS	24,3		917*	64*	2391*	663*	93,5	21,7
Gourlay 2008	T ≤ -2,5	Schenkelhals	20,5	**OST ≤ -1**	1328*	234*	3149*	2906*	85 [83; 87]	48 [46; 49][k]
				OST ≤ 1	1505*	57*	4744*	1311*	96 [95; 97]	22 [21; 23][k]
				OST ≤ 0[l]	1453*	109*	4057*	1998*	93 [91; 94]	33 [32; 34]
Karkucak 2008	T ≤ -2,0	Schenkelhals	51,4	**SCORE ≥ 5**	85*	6*	53*	33*	93,3	38,6
				SCORE ≥ 6	79*	12*	35*	51*	86,7	59,1
				SCORE ≥ 7	64*	27*	30*	56*	70,8	64,8
				SCORE ≥ 8	53*	38*	26*	60*	58,4	69,3
		LWS (L1-L4)[m]	57,6	**SCORE ≥ 6**	75*	27*	39*	36*	73,8	48,6

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Lydick 1998	T ≤ -2,0	Schenkelhals	38	SCORE ≥ 0	470*	3*	677*	96*	99,3	12,4
				SCORE ≥ 1	466*	7*	644*	129*	98,6	16,7
				SCORE ≥ 2	462*	11*	616*	157*	97,6	20,3
				SCORE ≥ 3	457*	16*	574*	199*	96,6	25,7
				SCORE ≥ 4	446*	27*	510*	263*	94,2	34,0
				SCORE ≥ 5	438*	35*	451*	322*	92,5	41,7
				SCORE ≥ 6[n]	423*	50*	389*	384*	89,4	49,7
				SCORE ≥ 7	386*	87*	326*	447*	81,6	57,8
				SCORE ≥ 8	349*	124*	254*	519*	73,7	67,2
				SCORE ≥ 9	319*	154*	196*	577*	67,4	74,6
				SCORE ≥ 10	286*	187*	136*	637*	60,4	82,4

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Machado 2008	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	26,5	**ORAI ≥ 9**	126*	30*	203*	229*	80,8 [73,7; 86,6]	53,0 [48,2; 57,8]
				ABONE ≥ 2	111*	45*	157*	275*	71,2 [63,4; 78,1]	63,7 [58,9; 68,2]
				Gewicht < 70 kg	121*	35*	239*	193*	77,6 [70,2; 83,9]	44,7 [39,9; 49,5]
				OSTA < 2	118*	38*	182*	250*	75,6 [68,1; 82,1]	57,9 [52,1; 62,6]
				OST < 2	126*	30*	218*	214*	80,8 [73,7; 86,6]	49,5 [44,7; 54,4]
	Subgruppe Alter 40-55 Jahre:									
	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	12,3	**ORAI ≥ 9**	12*	13*	41*	138*	48,0 [27,8; 69,0]	77,1 [70,2; 83,0]
				ABONE ≥ 2	13*	12*	37*	142*	52,0 [31,3; 72,2]	79,3 [72,7; 85,0]
				Gewicht < 70 kg	22*	3*	101*	78*	88,0 [68,8; 97,5]	43,6 [36,2; 51,2]
				OSTA < 2	11*	14*	37*	142*	44,0 [24,4; 65,1]	79,3 [72,7; 85,0]
				OST < 2	13*	12*	51*	128*	52,0 [31,3; 72,2]	71,5 [64,3; 78,0]
	Subgruppe Alter 56-65 Jahre:									
	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	26,8	**ORAI ≥ 9**	43*	17*	73*	91*	71,7 [58,6; 82,6]	55,5 [47,5; 63,2]
				ABONE ≥ 2	29*	31*	33*	131*	48,3 [35,2; 61,6]	79,9 [72,9; 85,7]
				Gewicht < 70 kg	45*	15*	89*	75*	75,0 [62,1; 85,3]	45,7 [37,9; 53,7]
				OSTA < 2	41*	19*	74*	90*	68,3 [55,0; 79,7]	54,9 [46,9; 62,7]
				OST < 2	45*	15*	94*	70*	75,0 [62,1; 85,3]	42,7 [35,0; 50,6]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Machado 2008 (Fort-setzung)	*Subgruppe Alter < 65 Jahre:*									
	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	19,9	**ORAI ≥ 9**	55*	30*	114*	229*	64,7 [53,6; 74,8]	66,8 [61,5; 71,7]
				ABONE ≥ 2	42*	43*	70*	273*	49,4 [38,4; 60,5]	79,6 [74,9; 83,7]
				Gewicht < 70 kg	67*	18*	190*	153*	78,8 [68,6; 86,9]	44,6 [39,3; 50,0]
				OSTA < 2	52*	33*	111*	232*	61,2 [50,0; 71,6]	67,6 [62,4; 72,6]
				OST < 2	58*	27*	145*	198*	68,2 [57,2; 77,9]	57,7 [52,3; 63,0]
	Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre:									
	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	44,4	**ORAI ≥ 9**	71*	0*	89*	0*	100 [94,9; 100]	0*
				ABONE ≥ 2	69*	2*	87*	2*	97,2 [90,2; 99,7]	2,2 [0,3; 7,9]
				Gewicht < 70 kg	54*	17*	49*	40*	76,1 [64,5; 85,4]	44,9 [34,4; 55,9]
				OSTA < 2	66*	5*	71*	18*	93,0 [84,3; 97,7]	20,2 [12,5; 30,1]
				OST < 2	68*	3*	73*	16*	95,8 [88,1; 99,1]	18,0 [10,6; 27,6]
	Auswertungen bzgl. der Risikogruppen[o, p]:									
	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	26,5	ORAI ≤ 9	126*	30*	203*	229*	80,8*	53,0*
				ORAI > 17	35*	121*	25*	407*	22,4*	94,2*
				ABONE = 1	108*	48*	160*	272*	69,2*	63,0*
				ABONE = 3	40*	116*	27*	405*	25,6*	93,8*
				Gewicht ≥ 70 kg	121*	35*	239*	193*	77,6*	44,7*
				Gewicht < 57 kg	45*	111*	54*	378*	28,8*	87,5*

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Machado 2008 (Fort-setzung)	T≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	26,5	OSTA ≤ 1	118*	38*	182*	250*	75,6*	57,9*
				OSTA < -3	17*	139*	8*	424*	10,9*	98,1*
				OST ≤ 1	126*	30*	218*	214*	80,8*	49,5*
				OST < -3	13*	143*	6*	426*	8,3*	98,6*
Martinez-Aguilá 2007	*Gesamte Stichprobe (N = 665):*									
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	17,6	**Gewicht < 70 kg**	98*	19*	365*	183*	83,8 [75,8; 89,9]	33,4 [29,4; 37,5]
				ORAI ≥ 9	75*	42*	225*	323*	64,1 [54,7; 72,7]	58,9 [54,7; 63,1]
				OSIRIS ≤ 1	68*	49*	176*	372*	58,1 [48,6; 67,2]	67,9 [63,8; 71,8]
				OST < 2	81*	36*	226*	322*	69,2 [60,0; 77,4]	58,8 [54,5; 62,9]
	Subgruppe ohne Vorfrakturen (N = 507):									
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	16,0*	**Gewicht < 70 kg**	70*	11*	296*	130*	86,4 [77,0; 93,0]	30,5 [26,2; 35,1]
				ORAI ≥ 9	56*	25*	181*	245*	69,1 [57,9; 78,9]	57,6 [52,8; 62,4]
				OSIRIS ≤ 1	43*	38*	111*	315*	53,1 [41,7; 64,3]	73,9 [69,5; 78,0]
				OST < 2	60*	21*	178*	248*	74,1 [63,1; 83,2]	58,2 [53,4; 62,9]
	Subgruppe Alter 40-49Jahre (N = 127):									
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	8,7	**Gewicht < 70 kg**	10*	1*	79*	37*	90,9 [58,7; 99,8]	31,9 [23,5; 41,2]
				ORAI ≥ 9	5*	6*	35*	81*	45,4 [16,7; 76,6]	69,8 [60,6; 78,0]
				OSIRIS ≤ 1	3*	8*	11*	105*	27,3 [6,0; 61,0]	90,5 [83,7; 95,2]
				OST < 2	4*	7*	22*	94*	36,4 [10,9; 69,2]	81,0 [72,7; 87,7]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Martinez-Aguilá 2007 (Fortset-zung)	*Subgruppe Alter 50-59Jahre (N = 419):*									
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	16,5	**Gewicht < 70 kg**	56*	13*	229*	121*	81,2 [69,9; 89,6]	34,6 [29,6; 39,8]
				ORAI ≥ 9	38*	31*	129*	221*	55,1 [42,6; 67,1]	63,1 [57,8; 68,2]
				OSIRIS ≤ 1	34*	35*	105*	245*	49,3 [37,0; 61,6]	70,0 [64,9; 74,8]
				OST < 2	44*	25*	141*	209*	63,8 [51,3; 75,0]	59,7 [54,4; 64,9]
	Subgruppe Alter 60-69Jahre (N = 119):									
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	31,1	**Gewicht < 70 kg**	32*	5*	57*	25*	86,5 [71,2; 95,5]	30,5 [20,8; 41,6]
				ORAI ≥ 9	32*	5*	61*	21*	86,5 [71,2; 95,5]	25,6 [16,6; 36,4]
				OSIRIS ≤ 1	31*	6*	60*	22*	83,8 [68,0; 93,8]	26,8 [17,6; 37,8]
				OST < 2	33*	4*	63*	19*	89,2 [74,6; 95,5]	23,2 [14,6; 33,8]
Mauck 2005	T ≤ -2,5	Schenkelhals	34	**NOF ≥ 1**	69*	0*	120*	13*	100 [95; 100]	10 [5; 16]
				ORAI ≥ 9	68*	1*	85*	48*	99 [92; 100]	36 [28; 44]
				SCORE ≥ 6	69*	0*	100*	33*	100 [95; 100]	25 [18; 33]
	Subgruppe Alter 45-64 Jahre (N = 79):									
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	13,9*	**NOF ≥ 1**	11*	0*	55*	13*	100 [72; 100]	19 [11; 31]
				ORAI ≥ 9	10*	1*	21*	47*	91 [59; 100]	69 [57; 80]
				SCORE ≥ 6	11*	0*	40*	28*	100 [72; 100]	41 [29; 54]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Mauck 2005 (Fortset-zung)	*Subgruppe Alter > 65 Jahre (N = 123):*									
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	47,2*	**NOF ≥ 1**	58*	0*	65*	0*	100 [94; 100]	0 [0; 6]
				ORAI ≥ 9	58*	0*	65*	0*	100 [94; 100]	0 [0; 6]
				SCORE ≥ 6	58*	0*	60*	5*	100 [94; 100]	8 [3; 17]
Michaël-sson 1996	T ≤ -2,5	LWS	25,4*	Gewicht ≤ 70 kg	24*	3*	49*	30*	89	38
	T ≤ -1,0		54,7*		47*	11*	26*	22*	81	46
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	15,1*		15*	1*	56*	34*	94	36
	T ≤ -1,0		51,9*		44*	11*	29*	22*	80	43
Nguyen 2004	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	55,6 [50,7; 60,3][q]	**DOES > 9**	185*	43*	98*	84*	81	46
	T ≤ -2,5		41,5 [36,7; 46,3][q]	**DOES > 10**	139*	31*	115*	125*	82	52
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	30 [25,8; 34,6][q]	**OST < -1**	50*	73*	218*	69*	41	24
				SOFSURF ≥ 1,7	96*	27*	184*	103*	78	36
				ORAI ≥ 15	75*	48*	92*	195*	61	68
Omodei 2008	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	25,9	BMI < 20 kg/m^2	10	48	15*	151*	17	91

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
OSTEO-DENT	T ≤ -2,5	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	21,6	**OSIRIS < +1**	100*	41	105*	407	70,9 [62,7; 78,3]	79,5 [75,7; 82,9]
	T ≤ -2,5		20,3*	Alter[r]	87*	36*	136*	348*	71 [63; 79]	72 [68; 76]
Richy 2004a	T ≤ -2,5	Schenkelhals	22[g]	ORACLE = 0,27	81*	9*	158*	159*	90	50
				ORACLE = 0,33	68*	22*	76*	241*	76	76
Rud 2005	T ≤ -2,0	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	13,0*	**CFMRF > 0**	50*	212*	245*	1502*	19 [14; 24]	86 (84; 87)
				CFMRF > 1	8*	254*	17*	1730*	3	99
				ORAI > 2	212*	50*	1066*	681*	81 [76; 86]	39 [37; 41]
				ORAI > 5	189*	73*	839*	908*	72	52
				ORAI > 7	131*	131*	437*	1310*	50	75
				ORAI > 10	115*	147*	402*	1345*	44	77
				ORAI > 11	13*	249*	17*	1730*	5	99
				OST < 6	254*	8*	1467*	280*	97	16
				OST < 5	241*	21*	1328*	419*	92 [89; 95]	24 [22 ; 26]
				OST < 4	220*	42*	1101*	646*	84	37
				OST < 3	194*	68*	769*	978*	74	56
				OST < 2	136*	126*	454*	1293*	52	74

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Rud 2005 (Fortsetzung)	T ≤ -2,0	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	13,0*	**SCORE > 2**	249*	13*	1433*	314*	95	18
				SCORE > 3	236*	26*	1258*	489*	90 [86; 93]	28 [25; 29]
				SCORE > 4	225*	37*	1066*	681*	86	39
				SCORE > 5	194*	68*	839*	908*	74	52
				SCORE > 6	160*	102*	559*	1188*	61	68
				SCORE > 7	118*	144*	349*	1398*	45	80
	T ≤ -2,5	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	4,6*	**CFMRF > 0**	17*	75*	288*	1629*	19 [11; 28]	85 [83; 87]
				CFMRF > 1	5*	87*	19*	1898*	5	99
				ORAI > 2	75*	17*	1208*	709*	82 [72; 89]	37 [35; 39]
				ORAI > 5	49*	43*	575*	1342*	53	70
				ORAI > 7	47*	45*	518*	1399*	51	73
				ORAI > 10	40*	52*	479*	1438*	44	75
				ORAI > 11	3*	89*	38*	1879*	3	98
				OST < 6	91*	1*	1629*	288*	99	15
				OST < 5	86*	6*	1476*	441*	94 [86; 98]	23 [21; 25]
				OST < 4	78*	14*	1246*	671*	85	35
				OST < 3	66*	26*	901*	1016*	72	53
				OST < 2	49*	43*	537*	1380*	53	72

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Rud 2005 (Fort-setzung)				**SCORE > 2**	85*	7*	1591*	326*	92	17
				SCORE > 3	82*	10*	1438*	479*	89 [81; 95]	25 [23; 27]
				SCORE > 4	79*	13*	1208*	709*	86	37
				SCORE > 5[s]	72*	20*	958*	959*	78	50
				SCORE > 6	57*	35*	671*	1246*	62	65
				SCORE > 7	40*	52*	441*	1476*	44	77
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	12,7	ORAI > 8	128*	128*	435*	1318*	50 [44; 56]	75 [73; 77]
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	0,6	**OST < 2**[s]	11*	1*	576*	1409*	92 [64; 100]	71 [69 ; 73]
	T ≤ -2,0	Schenkelhals	4,6	**SCORE > 6**	63*	29*	648*	1257*	69 [59; 79]	66 [64; 68]
Russell 2001	T ≤ -2,5	Schenkelhals	17,7*	**SCORE ≥ 6**	174	1	593	221	99,4	27,1
	T ≤ -2,5	LWS		**SCORE ≥ 6**	213	9	481	206	96	30[t]
	Subgruppe Alter 50 bis 59 Jahre (N = 325):									
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	5,8*	**SCORE ≥ 6**	19	0	165	141	100*	46,1*
	Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre (N = 54):									
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	27,8*	SCORE ≥ 10	13	2	24	15	86,7*	38,5*

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Salaffi 2005	T ≤ -2,5	LWS	20,6	**OPERA = 1**	308*	6*	777*	431*	98,1 [95,8; 99,3]	35,7 [33,0; 38,4]
				OPERA = 2^n	283*	31*	432*	776*	90,0 [86,1; 93,1]	64,2 [61,4; 66,9]
				OPERA = 3	186*	128*	64*	1144*	59,2 [53,5; 64,7]	94,7 [93,3; 95,9]
				OPERA = 4	25*	288*	2*	1206*	8,0 [5,3; 11,6]	99,8 [99,4; 100,0]
				OPERA = 5	0*	314*	0*	1208*	0,0 [0,0; 1,2]	100 [99,7; 100,0]
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	15,9	**OPERA = 1**	232*	10*	854*	426*	95,7 [92,3; 97,9]	33,3 [30,7; 35,9]
				OPERA = 2^n	213*	29*	504*	776*	88,1 [83,2; 91,9]	60,6 [57,9; 63,3]
				OPERA = 3	129*	113*	123*	1157*	53,2 [46,6; 59,7]	90,4 [88,7; 92,0]
				OPERA = 4	13*	229*	14*	1266*	5,5 [3,0; 9,3]	98,9 [98,2; 99,4]
				OPERA = 5	0*	242*	0*	1280*	0,0 [0,0; 1,6]	100 [99,7; 100,0]
Sedrine 2002	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	34,9	OSIRIS < -3[u]	132*	323*	67*	781*	29,0	92,1
				OSIRIS < -2	148*	307*	129*	719*	42,6	84,8
				OSIRIS < -1	203*	147*	210*	638*	58,0	75,2
				OSIRIS < 0	234*	221*	304*	544*	67,0	64,2
				OSIRIS < +1	357*	98*	412*	436*	78,5	51,4
				OSIRIS < 2	397*	58*	552*	296*	87,3	34,9
				OSIRIS < 3	427*	28*	522*	326*	93,8	38,5

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Ungar 2000	*Subgruppe Alter 50 bis 59 Jahre (N = 183):*									
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	14,8	**SCORE ≥ 6**	26	1	76	80	96 [89; 100]	51 [43; 58]
				SCORE ≥ 7	23*	4*	55*	101*	85 [72; 94]	65 [57; 72]
				SCORE ≥ 8	20*	7*	36*	120*	74 [58; 85]	77 [70; 84]
	Subgruppe Alter 60 bis 70 Jahre (N = 124):									
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	31,0[v]	SCORE ≥ 8	35*	4*	68*	17*	90 [80; 97]	20 [11; 29]
				SCORE ≥ 9	30*	9*	52*	33*	77 [64; 87]	39 [28; 49]
				SCORE ≥ 10	28*	11*	36*	49*	72 [58; 83]	58 [47; 68]
Verdijk 2009	T ≤ -2,5	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	14,2	**Risikoscore ≥ 4**	7	25	31	163	21,9 [7,6; 36,2]	84,0 [78,9; 89,2]

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Von Mühlen 1999	T ≤ -2,0	Schenkelhals	67,0	**SCORE ≥ 6**	665*	14*	292*	42*	98,0	12,5
				SCORE ≥ 11	543*	136*	184*	150*	80,0	45,0
	Subgruppe Alter < 73 Jahre (N = 511):									
	T ≤ -2,0	Schenkelhals	56,4	**SCORE ≥ 6**	274*	14*	182*	41*	95,0	18,5
				SCORE ≥ 11	161*	127*	85*	138*	56,0	62,0
	Subgruppe ohne vorbestehende Frakturen (N = 733):									
	T ≤ -2,0	Schenkelhals	64,1	**SCORE ≥ 6**	456*	14*	226*	37*	97,0	14,0
				SCORE ≥ 11	341*	129*	124*	139*	72,5	53,0
	Subgruppe ohne vorbestehende Frakturen und Alter < 73 Jahre (N = 408):									
	T ≤ -2,0	Schenkelhals	54,4	**SCORE ≥ 6**	209*	13*	149*	37*	94,0	20,0
				SCORE ≥ 11	100*	122*	54*	132*	45,0	71,0
Yaraman 2003	T ≤ -2,5	Schenkelhals	13,3	**SCORE ≥ 6**	8	0	44	8	100	15,4
		LWS (L1-4)	25,4		15	0	36	8	100	18,1
		LWS (L2-4)	30,5		18	0	33	8	100	19,5
	Subgruppe Alter 45 bis 59 Jahre (N = 28):									
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	0	**SCORE ≥ 6**	0	0	20	8	-	28,6*
	Subgruppe Alter > 65 Jahre (N = 30):[w]									
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	26,7	**SCORE ≥ 6**	8	0	22	0	100	0
				SCORE ≥ 10	8	0	16	6	100	27,3*

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose										
Haugeberg 2002	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	21,6*	**Anzahl Kriterien ≥ 2** (nach Lems und Dijkmans 1998)	45*	17*	99*	126*	73	56
	T ≤ -1,0		67,2*		114*	79*	32*	62*	59	66
	Z ≤ -1,0		35,2*		59*	42*	86*	100*	58	54
	T ≤ -2,5		21,6*	Anzahl Kriterien ≥ 3 (modifizierte Version)	51*	11*	124*	101*	82	45
	T ≤ -1,0		67,2*		135*	58*	41*	53*	70	56
	Z ≤ -1,0		35,2*		71*	30*	102*	84*	70	45
	Subgruppe Frauen (N = 235)									
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	21,3*	**Anzahl Kriterien ≥ 2** (nach Lems und Dijkmans 1998)	37*	13*	80*	105*	74	57
	T ≤ -1,0		64,3*		89*	62*	28*	56*	59	67
	Z ≤ -1,0		33,6*		48*	31*	69*	87*	61	56
	T ≤ -2,5		21,3*	Anzahl Kriterien ≥ 3 (modifizierte Version)	41*	9*	102*	83*	82	45
	T ≤ -1,0		64,3*		106*	45*	37*	47*	70	56
	Z ≤ -1,0		33,6*		57*	22*	84*	72*	72	46

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Risikoscore untersuchte Trennwerte[e]						
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Hauge-berg 2002 (Fortset-zung)	*Subgruppe Männer (N = 52)*									
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	23,1*	**Anzahl Kriterien ≥ 2** (nach Lems und Dijkmans 1998)	8*	4*	20*	20*	67	50
	T ≤ -1,0		80,8*		24*	18*	4*	6*	57	60
	Z ≤ -1,0		42,3*		11*	11*	17*	13*	50	43
	T ≤ -2,5		23,1*	Anzahl Kriterien ≥ 3 (modifizierte Version)	10*	2*	22*	18*	83	45
	T ≤ -1,0		80,8*		28*	14*	4*	6*	67	60
	Z ≤ -1,0		42,3*		14*	8*	18*	12*	64	40
Nolla 2001	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	44	**Anzahl Kriterien ≥ 2** (nach Lems und Dijkmans 1998)	48*	8*	41*	31*	86	43
	T ≤ -1,0		84		81*	27*	8*	12*	75	60
	Z ≤ -1,0		40		40*	11*	49*	28*	78	36

* = Angaben selbst generiert
ABONE = Age, Body Size, No Estrogen; CFMRF = case finding strategy based on the presence of a major factor for future fracture; DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; DXA = Dual X-Ray Absorptiometry; FN = falsch negativ (krank + negatives Testergebnis); FP = falsch positiv (nicht krank + positives Testergebnis); KI = Konfidenzintervall; LWS = Lendenwirbelsäule; Mscore = Male Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; NOF = National Osteoporosis Foundation (1999); OPERA = Osteoporosis Prescreening Risk Assessment; ORACLE =Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate; ORAI = Osteoporosis Risk Assessment Instrument; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; OST = Osteoporosis Self-Assessment Tool; PPL_BMD = predicted probability to have low bone mineral density; RN = richtig negativ (nicht krank + negatives Testergebnis); RP = richtig positiv (krank + positives Testergebnis); SCORE = Simple Calculated Risk Estimation; SOFSURF = Study of Osteoporosis Fractures-Study Utilizing Risk Factors; T = T-Score; U = Äquivalentwerte zu T-Scores; Z = Z-Score

a: Die Ordnung der Studien erfolgt nach Population. Die Trennung dieser Studien erfolgt durch eine Zeile über die Spalten hinweg mit Angabe der entsprechenden Population.

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

b: Sofern in Studien Subgruppen untersucht wurden, die sich nicht durch den Messort definieren, wurden sie auch hier dargestellt.
c: Falls das Produkt aus Prävalenz und Patientenzahl (bzw. das Produkt aus Patientenzahl und Spezifität / Sensitivität innerhalb einer jeweiligen Gruppe) mit genau der einen Nachkommastelle 5 endet, gibt es wegen 2 gleichwertiger Rundungsmöglichkeiten keine eindeutige Schätzung der Einträge für die 4-Felder-Tafel unter der Bedingung, dass die Summe der Einträge der Summe der Gesamtzahl aller Patienten entspricht. In diesem Fall wird eins der betreffenden Produkte auf-, das andere abgerundet. Die alternative Möglichkeit, das erste Produkt ab- und das zweite aufzurunden, wird nicht zusätzlich angegeben. Zeilen, für die die genannte Situation zutrifft, werden durch entsprechende Fußnoten an der Prävalenzangabe bzw. am Trennwert markiert.
d: Angaben in Prozent.
e: Nicht ergebnisgesteuert berichtete Trennwerte werden in **Fett**druck dargestellt.
f: Durch ROC-Analysen als optimaler Trennwert definiert.
g: Andere Rundung der Einträge der 4-Felder-Tafel möglich. Dadurch resultierende Änderungen würden höchstens den Wert 1 pro Eintrag bewirken.
h: Daten Richy et al 2004 [214] entnommen.
i: Daten Gourlay et al 2005[213] entnommen.
j: Daten Sedrine et al 2001 [215] entnommen.
k: Eigene Berechnung aus der Angabe „1-Spezifität“.
l: Die aus eigenen Berechnungen generierten Angaben für die Zellen der Kontingenztafel führen nicht zu den in der Publikation berichteten Werten der Rate für die Testpositiven.
m: Für die Auswertungen der Einzelmessorte sind keine Prävalenzen berichtet worden, die entsprechenden 4-Felder-Tafeln konnten nicht generiert werden.
n: Als optimaler Trennwert definiert.
o: Entsprechend den tabellarischen Angaben der Publikation wurden die diagnostischen Gütekriterien auch für die Risikokategorien errechnet.
p: In der Publikation fanden sich auch Ergebnisse zu „Zwischenkategorien“ der Indextests (ORAI 9-17, ABONE = 2, BWC 57- 69,9 kg, OSTA -3 - 1, OST -3 – 1). Diese sind nicht sinnvoll, weil insbesondere die Angaben zu den falsch klassifizierten Personen nicht interpretierbar sind. Daher wurden diese Daten im vorliegenden Bericht nicht dargestellt.
q: Angabe als 95 %-Konfidenzintervall.
r: Trennwert unbekannt.
s: Andere Rundung der Einträge der 4-Felder-Tafel möglich. Dadurch resultierende Änderungen würden höchstens den Wert 1 pro Eintrag bewirken.
t: In der Publikation gibt es 2 Angaben zu Spezifität: 30 % und 28 %. Die Angabe 28 % ist allerdings nicht nachvollziehbar.
u: Außer den hier berichteten sind in der Publikation noch weitere Trennwerte dokumentiert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde im vorliegenden Bericht eine repräsentative Auswahl von äquidistantenTrennwerten dargestellt.
v: Die Prävalenzangabe wurde dem Diskussionsteil der Publikation entnommen. Aus anderen Angaben erhält man den Wert ohne Nachkommastelle (31 %) und dementsprechend geringfügig diskrepante Werte für die Zellen der 4-Felder-Tafel.
w: Angaben für die Subgruppe von Frauen im Alter zwischen 60 und 65 Jahren wurden nicht berichtet.

B3 – „Sonstige Verfahren“

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studien-name[a]	Popula-tion N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Periphere DXA									
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Goemaere 2002	235	76 (72-87)[f]	17 / 235 (7,2)[g]	Z-Scores: n. g.	0,06 (1,14)[i]	0,19 (0,92)[i]	Trochanter: -0,03 (0,97)[i] Inter-trochanter: 0,08 (0,97)[i] Ward’sches Dreieck: -0,27 (0,77)[i]	trifft nicht zu	BMI: 26,5 (16,9-37,5)[f] Kortikosteroide: N = 16 (6,8 %)[g] Raucher: N = 49[h] (21 %)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Langton 2000	91	56,9 (9,6) (31-84)[j]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Pearson 2003	99	68,8 (7,5) (33-86)[j]	n. g.	T-Scores: -2,1 (1,8)	-1,7 (1,0)	-1,8 (0,9)	n. g.	n. g.	Gewicht: 63,9 (11,6) kg Größe: 158,3 (5,9) cm
Pouillès 2001	234	n. g.	0 / 234 (0)[k]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	3,5 (2,8)	Gewicht: 60 (7) kg Größe: 159 (5) cm

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Periphere DXA (Fortsetzung)									
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Javaid 2001	gesamt[l, m] m = 53 w = 65	48 (16)	n. g.	n. g.[n]				n. g.	Gewicht[h]: 69,9 (3) kg Raucher[h, o]: 61,0 %
RA									
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Hansen 2009	218	68,8 (4,0)[h]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	trifft nicht zu	BMI: 27,6 (4,6)[h]
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Gasser 2005	382	66,9 (10,1) (45-91)[j]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
	192[p]	64,9 (9,3)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,9 (4,8), (16-47)[j] familiäre Vorgeschichte[q]: N = 47 (24,5 %) Raucher[r]: N = 40 (20,8 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
RA (Fortsetzung)									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Lippuner 2000	110	61,5 (8,4) (44-80)[j]	n. g.	T-Scores: -1,4 (1,3)	n. g.	-1,4 (1,0)	n. g.	> 5	Gewicht: 65 (10,5) kg Größe: 160,4 (6,3) cm Hormonersatztherapie: N = 31 (28 %)
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Erdogan 2009	108	52,9 (5,6)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Raucherstatus: N = 33 (31 %[h])[s]
Klemetti 1994	353	53,2 (48-56)[j]	0 / 353 (0)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Endokrine, metabolische oder Knochenerkrankungen: N = 0
OSTEO-DENT	653[t]	54,9 (6,1)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popula-tion N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
SXA									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Boyanov 2005	402[u]	60,2 (10,5)[u]	16[v] / 402	-2,1 (1,5)[u, w]	-1,6 (1,0)[u, w]	n. g.	n. g.	n. g.[u]	Hormonersatztherapie: 0 (0 %) Vorgeschichte (Niedrig-trauma): N = 105[h] (26 %) Raucher: N = 113[h] (28 %) ehemalige Raucher: N = 48[h] (12 %)
DXL									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Forogh 2005	475	54 (11,9)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 29,2 (5,2)
Martini 2004	40	63,6 (8,7)[x]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 26,0 (5,5)[x, y]
Salimzadeh 2005	268	59,4 (8,4)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	12,2 (9,1) 47,2 (5,8)[ii]	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname[a]	Population N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vorfrakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
DXL (Fortsetzung)									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)									
Salminen 2005	388	73,1 (2,8) (68-80)[j]	121 / 388[z] (31,2)[aa]	T-Scores[bb]: n. g.[cc]	-1,3 (1,2)[dd]	-1,9 (0,9)[dd]	Trochanter: -0,9 (1,2)[dd]	n. g.	BMI: 26,6 (4,4) Hormonersatztherapie: systemisches Östrogen: N = 29[h] (7,5 %) systemisches Estriol: N = 48[h] (12,4 %) lokaler vaginaler Gebrauch: N = 52[h] (13,4 %) familiäre Vorgeschichte: N = 43[h] (11,1 %) Raucher: N = 56[h] (14,4 %) Kortikosteroide: N = 30[h] (7,7 %)
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
De Klerk 2009	w = 136 m = 46	66 (50-86)[j]	182 / 182 (100)[ee]	-1,63 (-4,9-2,1)[j] (ohne Angabe des Messorts)				n. g.	Gewicht: 76 (47-128)[j] kg Größe: 169 (146-194)[j] cm

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popula-tion N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
DXR									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Maggio 1996	62	69,8 (3,8)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	20,1 (4,5)	Gewicht: 61,5 (6,7) kg Größe: 155 (5,1) cm
Ward 2003	216[ff]	54 (12) (25-75)[j]	n. g.	T-Scores: -1,5 (1,7)[gg] (-4,9-3,5)[j, gg]	-1,0 (1,3)[hh] (-4,7-1,9)[j, hh]	-1,5 (1,1)[gg] (-4,6-1,9)[j, gg]	n. g.	n. g.	BMI: 26,3 (4,7)
Kombination: Ultraschall + Risikoscore									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Ayers 2000	312	62,0 (9,0) (50-85)[j]	n. g.	T-Scores: -1,1 (1,4)	-1,3 (1,1)	-1,7 (1,2)	n. g.	48,5 (5,5)[ii] (26-58)[j]	Gewicht: 68,4 (13,3) kg Größe: 159 (6,5) cm Medikation[ij]: N = 129 (41%)[z]
Omodei 2008	224	57,9 (6,2)	n. g.	-1,5 (1,4)	n. g.	-1,2 (1,0)	n. g.	48,9 (4,9)[ii]	BMI: 24,2 (3,3)
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
OSTEO-DENT	*siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose*)								

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Popula-tion N[b]	Alter in Jahren[c]	Personen mit Vor-frakturen n / N (%)	Knochendichteausgangswerte (T-Scores, Z-Scores im Goldstandard)[c]				Zeit nach Einsetzen der Menopause[d]	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)[c, e]
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
OSTEO-DENT	*siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose*)								

BMI = Body-Mass-Index; BWC = Body Weight Criterion; DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; m = männlich; n = Anzahl Ereignisse; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; NTx = N-Telopeptide des Typ-I-Kollagens; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; RA = radiografische Absorptiometrie; SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; SXA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry; w = weiblich

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt zunächst getrennt nach Indextest und für jeden Indextest nach entsprechender Population. Die Trennung erfolgt durch entsprechende Zeilen über die Spalten hinweg.
b: Angaben zu den ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt (da sich die Basisdaten zumeist auf ebendiese beziehen).
c: Angaben als Mittelwert und SD in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
d: Angabe in Jahren, sofern nicht anders vermerkt.
e: Angaben von Gewicht wurden zur einheitlichen Darstellung bei Bedarf umgerechnet und BMI als kg/m^2 angegeben.
f: Angabe als Median und Spannweite in Klammern.
g: Eigene Berechnung aus absoluten Angaben.
h: Eigene Berechnung.
i: SD vom altersspezifischen Mittelwert basierend auf Referenzangaben des Herstellers (NHANES-III).
j: Angabe als Spannweite.
k: Osteoporosetypische Vorfrakturen
l: Eigene Berechnung aus Angaben für die Gruppen der Kortikoideinnahme „stetig“, „intermittierend“ und „nie“.
m: Diese Angaben bezogen sich auf die eingeschlossenen Personen (N = 111, Kortikoideinnahme: stetig: N = 20, intermittierend: N= 55, nie: N = 25 [Unterscheidung in Frauen und Männer fehlte]). Ausgewertet wurden nur Probanden mit stetiger und intermittierender Einnahme.
n: Für die Gesamtgruppe nicht berichtet. Daten lagen jedoch für 3, nach Kortikosteroidtherapiestatus gebildete Subgruppen vor: stetig: Messort LWS:-1,48 (0,30), Messort Hüfte: -0,9 (0,25), Messort Schenkelhals: -1,38 (0,24); intermittierende Einnahme: Messort LWS: -0,49 (0,16), Messort Hüfte: -0,21 (0,14), Messort Schenkelhals: -0,71 (0,13); nie: Messort LWS: -0,33 (0,27), Messort Hüfte: -0,20 (0,22), Messort Schenkelhals: -0,68 (0,21).

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

o: Angaben beziehen sich auf Menschen, die jemals geraucht haben.
p: In der Studie wurden 2 Gruppen untersucht. Für die Personen dieser Gruppe lag eine Indikation zur DXA vor. Die Daten für die Gruppe ohne Indikation zur DXA sind in Abschnitt 5.4.4 dargestellt.
q: Für eine Osteoporose.
r: > 10 Zigaretten/Tag.
s: < 10 Zigaretten / Tag: 13,8 % (N = 15); > Zigaretten / Tag: 16,6 % (N = 18).
t: Bezüglich der Anzahl der Personen gibt es eine Diskrepanz zwischen den Publikationen: Während Devlin et al. 2007 N = 652 Personen auswerteten, gaben Horner et al. 2007 und Karayianni et al. 2007 N = 653 an. Für Lindh et al. 2008 [246] und Verheij et al. 2009 [225] wurden allerdings nur 600 und 607 ausgewertete Personen genannt. Allerdings wurde zum mittleren Alter dieser 600 und 607 Personen jeweils dieselbe Angabe gemacht, wie in den anderen 3 eingeschlossenen Publikationen zur OSTEODENT-Studie mit über 650 Personen.
u: In der Publikation wurden Daten für altersstratifizierte Gruppen (N = 3) berichtet. Diese wurden nicht extrahiert, da sich die Ergebnisse auf die Gesamtgruppe bezogen.
v: Hierunter befanden sich 8 Hüft- und 8 vertebrale Frakturen.
w: Eigene Berechnung aus gewichteten Gruppenangaben.
x: Eigene Berechnung aus Angaben zu den an Osteoporose erkrankten und nicht daran erkrankten Personen.
y: Die nach Krankheitsstatus (Osteoporose) stratifizierten Auswertungen ergaben einen signifikanten Unterschied: Erkrankte = 24,1 (3,4) vs. Nichterkrankte = 27,9 (6,5).
z: Eigene Berechnung der absoluten Häufigkeit aus %-Angabe.
aa: Anzahl der vorbestehenden Frakturen ab dem 50. Lebensjahr.
bb: Die Autoren berichteten Mittelwerte entsprechend zweier Referenzpopulationen: NHANES-III und Hologic-Original-Referenzpopulation. Zur Auswertung der Gütekriterien (Sensitivität und Spezifität) wurde jedoch NHANES-III als Referenzpopulation herangezogen.
cc: Für den Messort LWS wurde kein T-Score mit NHANES-III-Daten als Referenzwert berichtet.
dd: NHANES-III-Daten als Referenzwerte herangezogen.
ee: Vorbestehende niedrigtraumatische Fraktur galt als Einschlusskriterium für die Studienteilnahme.
ff: Die Basisdaten bezogen sich, abgesehen von T-Scores, auf die eingeschlossene Population (Männer [N = 48] und Frauen [N = 168]). Ausgewertet wurden allerdings nur 123 Frauen (N = 123 für die Messorte Schenkelhals und Wirbelsäule sowie N = 87 für den Messort Hüfte). Männer wurden nicht ausgewertet mit der Begründung, dass zum Zeitpunkt der Studie kein Referenzkollektiv für diese Population vorhanden war.
gg: Diese Angabe bezog sich auf 123 ausgewertete Frauen.
hh: Diese Angabe bezog sich auf 87 ausgewertete Frauen.
ii: Mittleres Alter bei Einsetzen der Menopause.
jj: Östrogen, Kalzitonin und / oder Alendronat.

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Periphere DXA							
Männer mitVerdacht auf primärer Osteoporose							
Goemaere 2002	Hologic QDR-1000+ (Bedford, Massachusetts, USA)	Hüfte[f]	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g, h]	91 junge Männer im Alter von 22-40 Jahren	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben): ganzer Femur: 1,1 % Schenkelhals: 1,4 % Trochanter: 1,3 % Intertrochanter: 1,4 % Ward’sches Dreieck: 4,9 %
Frauen mitVerdacht auf primärer Osteoporose							
Langton 2000	Lunar DPX-L (n. g.)	Wirbelsäule Schenkelhals	T ≥ -1,0[g]	-1,0 > T > -2,5[g]	T ≤ -2,5[g]	nach Hersteller-angaben	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				
Pearson 2003	GE Lunar Expert, High Precx2 / 3 Turbo Modus (n. g.)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5	nach Hersteller-angaben (englische Population)	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessorte				

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Pouillès 2001	DPX-IQ (Lunar, Madison, Wisconsin)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	T ≥ -1,0	-2,5 < T < -1,0	T ≤ -2,5	21 junge Frauen < 45 Jahre (Angestellte des Krankenhauses)	automatische Kalibrierung mittels Phantomerhebung Langzeitpräzision (in vivo): LWS: 1 % Schenkelhals: 1,7 %
Periphere DXA (Fortsetzung)							
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)							
Javaid 2001	Hologic QDR 2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	T ≤ -1,5[i, j]			n. g.	Schenkelhals / Wirbelsäule: < 2 %
RA							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Gasser 2005	Hologic QDR-1000 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	T > -1,0	-1,0 ≥ T > -2,5	T ≤ -2,5 gemessen an mindestens einem Messort	318 kaukasische Frauen im Alter von 20-80 Jahren aus Bern	Phantommessungen gemäß Herstellerangaben: Präzisionsfehler: in vitro: 0,3 % in vivo: 1,0 %
Lippuner 2000	Hologic QDR-1000W[00] (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g] gemessen an mindestens einem Messort	318 kaukasische Frauen im Alter von 20-80 Jahren aus Bern	tägliche Qualitätssicherung, Phantommessungen (LWS): Präzisionsfehler: in vitro: 0,3 %, in vivo: 1,1 %

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
RA (Fortsetzung)							
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Hansen 2009	Hologic 4500-A (Hologic, Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Hüfte	T > -1,0[g]	-1,0 ≥ T ≥ 2,49[g]	T < -2,5[g]	783 Männer zwischen 20 und 30 Jahren[k]	LWS: 1,5 % Hüfte: 1,5 %
			an mindestens einem Messort erhoben				
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Erdogan 2009	DXA Lunar (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4)	T > -1,0[g]	-1,0 ≥ T ≥ -2,5[g] T ≤ -1,0[l]	T < -2,5[g]	nach Herstellerangaben	Präzisionsfehler: 1,5 %
Klemetti 1994	Lunar DPX (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	OST[m] 1 OST[m] 2	OST[m] 3	OST[m] 4	717 gesunde finnische Frauen zwischen 20 und 70 Jahren[n]	n. g.
OSTEO-DENT	Hologic QDR-4500 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g]	Wirbelsäule nach Herstellerangaben Hologic Hüfte nach NHANES	Qualitätssicherung mit Hilfe von Shewart’s Rule[o] (nicht näher beschrieben)
	Lunar Prodigy (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	gemessen an mindestens einem Messort			n. g.	europäisches Phantom (LWS) zur Standardisierung der Messungen[p] T ≤ -2,5[g]

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
SXA							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Boyanov 2005	Hologic QDR-4500A (n. g.)	Wirbelsäule Hüfte[q]	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g]	nach Herstellerangaben (NHANES-III)	tägliche Kalibrierung durch Phantom-erhebungen, Langzeit-Präzisionsfehler (12 Monate): 0,44 % Doppelerhebungen (in vivo, n = 30): Hüfte: 1,2 % Wirbelsäule: 1,1 %
DXL							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Forogh 2005	Lunar DPX MX (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	T ≥ -1	-1 > T > -2,49[r]	T ≤ -2,5 gemessen an mindestens einem Messort	NHANES-III	n. g.
Martini 2004	Lunar DPX (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4)	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[g]	junge, weibliche Erwachsene (nicht näher beschrieben)	n. g.
Salimzadeh 2005	Lunar DPX MD+ (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	T > -1,0[g]	-1,0 > T > -2,5[g] Auswertungen für Einzelmessorte	T < -2,5[g]	NHANES-III	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Salminen 2005	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5[s]	Wirbelsäule nach Herstellerangaben (605 amerikanische Frauen) Schenkelhals nach NHANES-III[t] (747 amerikanische Frauen)	tägliche Kalibrierung durch Phantomerhebungen (nicht näher beschrieben) Doppelerhebungen, in vivo, n = 10): Hüfte: 0,7 % Schenkelhals: 1,7 % Wirbelsäule: 1,6 %
			gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessorte				
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
De Klerk 2009	DXA Hologic Discovery A (Hologic, Bedford, Massachusetts, USA)	Hüfte links Wirbelsäule (L1-L4)	T > -2		T ≤ -2,0[u]	n. g.	tägliche Kalibrierung mittels Phantomerhebung
			T > 1	-2,5 < T ≤ -2,5	T ≤ -2,5[g]		
			an mindestens einem Messort erhoben				
DXR							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Maggio 1996	Hologic QDR-2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T < -2,5	n. g.	Wirbelsäule: 0,9 % Schenkelhals: 1,5 %
			Auswertungen für Einzelmessorte				

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision[e]
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Ward 2003	Hologic QDR-4500A (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule Schenkelhals Hüfte		T < -1,0[g] Auswertungen für Einzelmessorte		NHANES-III	tägliche Qualitäts-sicherung (nicht näher beschrieben) Präzisionsfehler (in vivo): LWS: 0,77 % Hüfte: 0,89 % Schenkelhals: 2,55 % Lunar DPX-L: LWS: 1,05 % Schenkelhals: 1,46 % Neuplatzierung für Messwiederholungen
	Lunar DPX-L (Madison, Wisconsin, USA)						
Kombination: Ultraschall + Risikoscore							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Ayers 2000	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	T ≥ -0,99[g]	-1 > T > -2,49[g] gemessen an mindestens einem Messort	T < -2,5[g]	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben)
Omodei 2008	GE Lunar DPX (n. g.) Hologic QDR-4500 (n. g.)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g. an mindestens einem Messort erhoben	T ≤ -2,5[g]	nach Herstellerangaben	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Gerät[b]	Messorte[c] / Parameter	Diagnosekriterium[d] / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		Präzision[e]
Periphere DXA (Fortsetzung)							
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
OSTEO-DENT	*siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose*)						
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter							
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
OSTEO-DENT	*siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose*)						

DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie); DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; L = Lendenwirbel; LWS = Lendenwirbelsäule; n = Anzahl Messwiederholungen; n. g. = nicht genannt; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; RA = radiografische Absorptiometrie; T = T-Score; SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; SXA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry; T = T-Score;

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt zunächst getrennt nach Indextest und für jeden Indextest nach entsprechender Population. Die Trennung erfolgt durch entsprechende Zeilen über die Spalten hinweg.
b: Gerätehersteller, Modell (Ort, Land in Klammern), sofern angegeben.
c: Es werden nur die Messorte, die in der jeweiligen Studie zur Diagnosesicherung herangezogen wurden, aufgeführt, für die Auswertungen zu Testgütekriterien vorlagen.
d: Definierte Kriterien für die Diagnosestellung durch den Referenztest (zentrale DXA).
e: Als Variationskoeffizienten angegeben, sofern nicht anders vermerkt.
f: In dieser Publikation war der Messort nicht ganz nachvollziehbar, so verwendeten die Autoren den Begriff „proximaler Femur“, was mit „ganzer Hüfte“ gleichzusetzen ist. Allerdings steht dies im Widerspruch zu anderen Angaben, aus denen hervorgeht, dass proximaler Femur und gesamte Hüfte nicht synonym verwendet werden.
g: Gemäß WHO (Weltgesundheitsorganisation).
h: Arbiträr festgelegte Werte (anhand der Angaben für Frauen).
i: Dies wird in der Publikation weder als normal, osteopenisch noch als osteoporotisch bezeichnet.

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

j: Entsprechend Angaben der Leitlinie nach Eastell et al. 1998 [374].
k Nach Hoiberg et al. 2007 [387].
l Als geringe Knochendichte definiert.
m OST 1- 4 sind Kategorien, in welche die Personen abhängig von ihrem Messwert zugeordnet wurden. OST 1 bzw. OST 4 stehen jeweils für das höchste bzw. niedrigste Viertel. Es war jeweils der niedrigere von 2 Messwerten für die Zuordnung ausschlaggebend. Wofür die Abkürzung OST steht, blieb in der Publikation unklar.
n Nach Kröger et al. 1992 [388].
o: Nach Orwoll et al. 1991 [382].
p: Nach Pearson et al. 1995 [389].
q: Für einen weiteren Messort (Schenkelhals) konnten für den vorliegenden Bericht aufgrund fehlender entsprechender Prävalenzangaben keine Daten extrahiert werden.
r: Es wurde ein weiterer Trennwert (nach Hakulinen 2003 [390]) analysiert: -1,5 > T > 2,49, allerdings konnten aufgrund fehlender Prävalenzangaben hierfür keine Daten extrahiert werden.
s: Für die Analyse der diagnostischen Güte des Indextests wurde diese Definition der Osteoporose für die Messorte einzeln bzw. und / oder für verschiedene Kombinationen der Messorte untersucht.
t: Nach Looker et al. 1995 [391].
u Nach Hegeman et al. 2004 [392] und McLellan et al. 2003 [393].

Tabelle 81: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen

Studienname[a] **ggf. Publikationsname**[b]	**$N_{Einschluss}$**[c]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Personen)**
Periphere DXA			
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Goemaere 2002	235	235	trifft nicht zu
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Langton 2000	91	n. g.[d]	n. g.
Pearson 2003	99	n. g.[d, e]	aufgrund TEP der Hüfte keine Erhebung am Messort möglich (N = 1)
Pouillès 2001	234	234	trifft nicht zu
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
Javaid 2001	118	111[f]	n. g.
RA			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Gasser 2005	415[g]	382[h]	keine klinischen Informationen (N = 1) keine auswertbaren Röntgenaufnahmen (N = 23) keine auswertbaren DXA-Messwerte (N = 9)[i]
Lippuner 2000	110[j]	n. g.	n. g.
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Hansen 2009	218[k]	218	trifft nicht zu
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Erdogan 2009	n. g.	108	n. g.
Klemetti 1994	355	353	nichtauswertbare Röntgenbilder (N = 2)
OSTEODENT			
Devlin et al. 2007, Horner et al. 2007	663	653[l]	keine auswertbaren Röntgenaufnahmen (N = 8)[m] keine auswertbaren DXA-Ergebnisse (N = 2)
Lindh et al. 2008	663	600	keine DXA-Messung am Messort Hüfte (N = 2) keine intraoralen Röntgenaufnahmen (N = 61)
Verheij et al. 2009	n. g.	607[n]	n. g.
SXA			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Boyanov 2005	402	n. g.[d]	Werte schlechter Bildqualität, die nicht ausgewertet wurden (Anzahl der Fälle ist unklar)

(Fortsetzung)

Tabelle 81: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

Studienname[a] **ggf. Publikationsname**[b]	**$N_{Einschluss}$**[c]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Andere Verfahren)**
DXL			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Forogh 2005	475	n. g.[d]	n. g.
Martini 2004	40	n. g.[d]	n. g.
Salimzadeh 2005	268	n. g.[d]	n. g.
Salminen 2005	393	388[o]	keine DXA-Messungen[p] (N = 5)
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
De Klerk 2009	240	182[q]	keine zentrale bzw. keine periphere DXA-Messung (n = 14[r] bzw. n = 44[r]) Deformitäten am Fuß (n = 2[r])
DXR			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Maggio 1996	62	62	trifft nicht zu
Ward 2003	216	123[s]	Männer (N = 48) Personen, mit abweichender Technik[t] (N und Geschlecht: n. g.)[u] Anatomische Gegebenheiten[v] (N = 3, Geschlecht n. g.)
Kombination: Ultraschall + Risikoscore			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Ayers 2000	312	312	trifft nicht zu
Omodei 2008	224	224	trifft nicht zu
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
OSTEODENT	*siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose*)		
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter			
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
OSTEODENT	*siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose*)		

DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie); DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; RA = radiografische Absorptiometrie; SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; SXA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry; TEP = Totalendoprothese

Tabelle 81: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt zunächst getrennt nach Indextest und für jeden Indextest nach entsprechender Population. Die Trennung erfolgt durch entsprechende Zeilen über die Spalten hinweg.
b: Wurden in einer Studie für eine Population mehrere Indextests untersucht und die testspezifischen Ergebnisse in verschiedenen Publikationen berichtet, erfolgte zur besseren Identifikation der Informationsquelle innerhalb der Dokumentation der Studie zusätzlich eine Gliederung nach Publikationsname.
c: Zunächst eingeschlossene Patienten, die dann aber aus Gründen, die nicht direkt mit den Testverfahren zusammenhängen, vor Durchführung eines der beiden Testverfahren doch nicht teilnahmen, werden nicht der eingeschlossenen Population zugerechnet.
d: Die Berechnungen wurden unter der Annahme gemacht, dass die eingeschlossenen Teilnehmer auch ausgewertet wurden.
e: Für den Messort Hüfte wurde entsprechend von N = 98 Auswertungen ausgegangen.
f: Diese Angabe beinhaltet alle Subgruppen zur Kortikoideinnahme (stetig, intermittierend, nie). Allerdings wurden in der Publikation zur diagnostischen Güte ausschließlich Ergebnisse zu den Subgruppen der stetigen und intermittierenden Einnahme präsentiert. Hierzu gab es inkonsistente Angaben, die für diese beiden Subgruppen zwischen 86 und 91 schwankten.
g: Nicht explizit in der Publikation angegeben. Angabe lässt sich aus der Anzahl gescreenter (423 Personen) und wegen definierter Ausschlusskriterien ausgeschlossener Personen ableiten.
h: Es wurden für diesen Vergleich allerdings nur 192 untersucht. Für die Personen dieser Gruppe lag keine Indikation zur DXA vor. Die Daten für die Gruppe mit Indikation zur DXA sind ab Abschnitt 5.4.6 dargestellt. Die Ausschlussgründe bezogen sich allerdings auf die Differenz zwischen den 415 eingeschlossenen und insgesamt 382 ausgewerteten Personen.
i: Aufgrund physischer Gegebenheiten keine Rückenlage möglich (N = 1), beidseitige totale Hüftprothese (N = 3), Metallimplantate in der Lendenwirbelsäule (N = 2), Diskrepanzen zwischen T-Scores der Lendenwirbelsäule und Schenkelhals von > 3 SD (N = 3).
j: In der Publikation wird von 110 rekrutierten Teilnehmern gesprochen, die eingeschlossen wurden. Die Berechnungen wurden unter der Annahme vorgenommen, dass diese auch ausgewertet wurden.
k: Sekundäranalyse (OAS-Kohorte): Teilnehmer, für die eine Knochendichtemessung an den Phalangen vorlag.
l: Gescreent wurden ursprünglich 671 Personen, von denen 19 aber vorab ausgeschlossen wurden wegen: Alter: < 45 Jahre (N = 8), fehlender DXA-Messungen an der Hüfte (N = 2), fehlender Röntgenaufnahmen des Kiefers (N = 9). Außerdem besteht eine Diskrepanz hinsichtlich dieser Angaben zu Horner et al. 2007, die nur für N = 8 fehlende Röntgenaufnahmen berichten und deren Stichprobe demzufolge einen Probanden mehr aufweist.
m: Aufgrund der Diskrepanz zwischen den Publikationen von 653 und 652 ausgewerteten Personen entsteht auch hier eine Diskrepanz, sodass bei 652 ausgewerteten Personen hier N = 9 zutrifft.
n: Ausgewertet wurden alle Teilnehmerinnen für die sowohl eine zenrtrale DXA-Messung durchgeführt wurde als auch dentale Röntgenaufnahmen vorlagen.
o: Messungen an der Hüfte waren nur für 382 Frauen möglich, da 6 Frauen eine beidseitige Hüftprothese hatten.
p: Es wurde lediglich beschrieben, dass es hierfür unterschiedliche Gründe gab, explizit wurden diese nicht genannt.
q: Ausgewertet wurden die Personen, für die Daten zu beiden Messtechniken vorlagen.
r: Es wurde nur die Häufigkeit der Gründe genannt, nicht wie viele Personen davon betroffen waren. Daher sind hier Mehrfachnennungen von Personen möglich. „n“ steht für die Anzahl der Gründe.
s: Es wurden ausschließlich Frauen ausgewertet, da laut Autoren zum Zeitpunkt der Studie keine Referenzwerte für Männer (DXR) vorlagen. Die Männer hatten allerdings alle eine Röntgenaufnahme erhalten. Von den ursprünglich eingeschlossenen Frauen (N = 168) wurden nicht alle in die Auswertung einbezogen. Es wurden 123 Frauen für die Messorte Wirbelsäule und Schenkelhals und 87 Frauen für den Messort Hüfte ausgewertet. Vermutlich sind die 87 Frauen eine Teilmenge der 123 Frauen.
t: Röntgenaufnahme der Hand auf doppelseitigem Emulsionsfilm.
u: Es bleibt unklar, ob sich die Differenz von 168 eingeschlossenen und 123 ausgewerteten Frauen hierdurch erklären lässt.
v: Jeweils ein Patient wies einen der folgenden Gründe auf: extrem dünner Arm, große Hand bzw. schwere rheumatoide Arthritis. Diese Personen hatten vermutlich jeweils eine Röntgenaufnahme erhalten.

Tabelle 82: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Bewertung der Übertragbarkeit

Studienname[a]	**Generalisierbarkeit**	**Replizierbarkeit**
Periphere DXA		
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Goemaere 2002	ja	ja
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Langton 2000	unklar[b]	unklar[c]
Pearson 2003	ja	ja[d]
Pouillès 2001	unklar[b]	unklar[e]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose		
Javaid 2001	ja	unklar[f]
RA		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Gasser 2005	ja	ja
Lippuner 2000	unklar[b]	ja
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Hansen 2009	unklar[g]	ja
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Erdogan 2009	unklar[b]	unklar[h]
Klemetti 1994	unklar[b]	unklar[h]
OSTEODENT	unklar[i]	unklar[j]
SXA		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Boyanov 2005	ja	ja
DXL		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Forogh 2005	unklar[b]	ja[d]
Martini 2004	unklar[b]	ja[d]
Salimzadeh 2005	unklar[b]	unklar[k]
Salminen 2005	ja	ja
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
De Klerk 2009	unklar[b]	unklar[l]

(Fortsetzung)

Tabelle 82: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Bewertung der Übertragbarkeit (Fortsetzung)

Studienname[a]	**Generalisierbarkeit**	**Replizierbarkeit**
DXR		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Maggio 1996	ja	unklar[m]
Ward 2003	unklar[b]	ja
Kombination: Ultraschall + Riskoscore		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
Ayers 2000	ja	ja
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
OSTEODENT	unklar[n]	unklar[o]
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter		
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose		
OSTEODENT	unklar[n]	unklar[p]
DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; RA = radiografische Absorptiometrie; SXA = Single-Energy X-Ray Absorptiometry; DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk		

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt zunächst getrennt nach Indextest und für jeden Indextest nach entsprechender Population. Die Trennung erfolgt durch entsprechende Zeilen über die Spalten hinweg.
b: Es fanden sich keine hinreichenden Angaben hierzu.
c: Es fehlten Angaben bezüglich der herangezogenen Referenzpopulationen und zur Qualitätssicherung.
d: Es fehlten für den Index- und auch für den Referenztest Angaben zur Qualitätssicherung.
e: Als Referenzkollektiv wurde eine eigene Population herangezogen.
f: Fehlende Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation (Indextest).
g: Es fehlten Angaben zu Ausgangswerten der Knochendichte.
h: Fehlende Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation (Indextest). Zusätzlich wird die Replizierbarkeit durch die Subjektivität der Beurteiler beeinträchtigt.
i: Rekrutierung erfolgte multizentrisch (4 europäische Zentren), was ein breites Spektrum vermuten lässt; allerdings fanden sich sonst keine hinreichenden Angaben zur Beurteilung der Generalisierbarkeit.
j: Bezüglich der automatischen Initialisierung ist Replizierbarkeit gegeben, für die manuelle Initialisierung bleibt dies eher unklar. Außerdem schränkt die Subjektivität der 5 unabhängigen Beurteiler die Replizierbarkeit ein.
k: Es fehlten für den Indextest (DXL) Angaben zur Referenzpopulation. Außerdem fehlten sowohl für Index- als auch Referenztests Angaben zur Qualitätssicherung bzw. Präzision.
l: Es fehlten für den Index- und auch für den Referenztest Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation.
m: Fehlende Angaben zu den herangezogenen Referenzpopulationen für den Referenztest. Für den Indextest wurde eine eigene Referenzpopulation herangezogen.
n: Interpretationsspielraum bei der Auswertung von Röntgenaufnahmen.
o: Interpretationsspielraum bei der Auswertung von Röntgenaufnahmen, Replizierbarkeit bzgl. des OSIRIS ist jedoch gegeben.
p: Interpretationsspielraum bei der Auswertung von Röntgenaufnahmen, Trennwert des Alters unbekannt.

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Periphere DXA										
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Goemaere 2002	T ≤ -2,5[f]	Hüfte[g]	12,3[h]	Ganzer Unterarm: T ≤ -2,5	25*	4*	64*	142*	86,2	69,1
				Proximaler Radius: T ≤ -2,2	23*	6*	64*	142*	79,3	69,0
				Mittlerer Radius: T ≤ -2,4	25*	4*	65*	141*	86,2	68,5
				Distaler Radius: T ≤ -2,0	25*	4*	61*	145*	86,2	70,4
				Fersenbein: T ≤ -1,9	22*	7*	47*	159*	77,3	77,4
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Langton 2000	T ≤ -2,5[f]			Fersenbein:						
		Schenkelhals oder LWS	25,3*	BMD: 0,370 g/cm^{2}[i]	12*	11*	7*	61*	52 [24; 80]	90
				BMD: 0,390 g/cm^{2}[j]	13*	10*	14*	54*	57 [30; 83]	80
				BMD: 0,415 g/cm^{2}[k]	17*	6*	20*	48*	76 [56; 96]	70
				BMD: 0,440 g/cm^{2}[l]	20*	3*	27*	41*	87 [72; 102]	60
				BMD: 0,470 g/cm^{2}[m]	20*	3*	34*	34*	87 [72; 102]	50
				BMD: 0,500 g/cm^{2}[n]	22*	1*	41*	27*	96 [87; 104]	40
				BMD: 0,520 g/cm^{2}[o]	22*	1*	48*	20*	96 [87; 104]	30

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Langton 2000 (Fortsetzung)	T ≤ -1,0[p]	LWS oder Schenkelhals	67,0*	BMD: 0,430 g/cm^{2}[i]	39*	22*	3*	27*	64 [49; 79]	90
				BMD: 0,455 g/cm^{2}[j]	44*	17*	6*	24*	72 [59; 85]	80
				BMD: 0,485 g/cm^{2}[k]	48*	13*	9*	21*	78 [66; 90]	70
				BMD: 0,510 g/cm^{2}[l]	53*	8*	12*	18*	87 [78; 96]	60
				BMD: 0,525 g/cm^{2}[m]	54*	7*	15*	15*	89 [81; 98]	50
				BMD: 0,550 g/cm^{2}[n]	57*	4*	18*	12*	93 [87; 100]	40
				BMD: 0,590 g/cm^{2}[o]	60*	1*	21*	9*	98 [95; 102]	30
Pearson 2003	T ≤ -2,5[f]			Fersenbein:						
		LWS	46	T ≤ -1,7	32*	14*	20*	33*	70	62
		Hüfte	25[q]	T ≤ -2,0	19*	6*	18*	55*	75	75
		Schenkelhals[r]	23	**T ≤ -3,0**[s]	5*	18*	5*	71*	23	94
				T ≤ -2,6[s]	9*	14*	14*	62*	41	82
				T ≤ -2,2[s]	12*	11*	19*	57*	54	75
				T ≤ -1,9[t]	18*	5*	34*	42*	77	55
				T ≤ -1,8[s]	17*	6*	27*	49*	72	65
				T ≤ -1,4[s]	19*	4*	46*	30*	82	40
				T ≤ -1,0[s]	20*	3*	51*	25*	86	33
				T ≤ -0,6[s]	21*	2*	57*	19*	91	25

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Pearson 2003 (Fortsetzung)	T ≤ -2,5[f]	an mindestens einem Messort erhoben	54	Fersenbein: T ≤ -1,7	36*	17*	16*	30*	68	65
Pouillès 2001	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	17,5	**pDXA (proximal) ≤ -2,5**	13	28*	20*	173*	31,7*	89,6*
				pDXA (distal) ≤ -2,5	3	38*	5*	188*	7,3*	97,4*
	T ≤ -1,0		75,2*	**pDXA (proximal) ≤ -1,0**	104*	73*	12*	45	58,8*	78,9*
				pDXA (distal) ≤ -1,0	73*	104*	9*	48	41,2*	84,2*
	Analysen in Abhängigkeit von einer 95%-igen Sensitivität									
	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	17,5	pDXA (distal) ≤ -0,74	39*	2*	78*	115*	95	59,5[u]
				pDXA (proximal) ≤ -0,73	39*	2*	103*	90*	95	46,7[u]
	T ≤ -1,0		75,6	pDXA (distal) ≤ 1,06	167*	9*	44*	14*	95	23,3[u]
				pDXA (proximal) ≤ 0,53	167*	9*	44*	14*	95	23,4[u]
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose										
Javaid 2001	T ≤ -1,5[v]	Schenkelhals	31,4[w]*	Fersenbein: T = -1,1	11*	16*	6*	53*	40,7	90,5

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
RA										
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Hansen 2009	T < -2,5	LWS oder Hüfte	6,9	Fingerglieder: < 61 AU	13	2*	96*	107	86,7*	52,7*
				Fingerglieder: < 62 AU	14	1*	102*	101	93,3*	49,8*
				Fingerglieder: < 63 AU	14	1*	121*	82	93,3*	40,4*
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Gasser 2005	T ≤ -2,5[f]	LWS oder Schenkelhals	28,5*	Fingerglieder: < 95 AU	104	5	158	115	95,4 [89,6; 98,5]	42,2 [36,2; 48,2]
Lippuner 2000	T ≤ -2,5[f]	LWS oder Schenkelhals	30*	Fingerglieder:						
				RA 96 U[x]	30*	3*	25*	52*	90	67
				RA 101 U[x]	31*	2*	30*	47*	95	61
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Erdogan 2009	T ≤ -2,5	LWS	19,4	Klemetti-Index ≥ 1	19*	2	55*	32*	90,5*	36,8*
				Klemetti-Index ≥ 2	15	6*	4*	83*	71,4*	95,4*
	T < -1,0	LWS	61,1*	Klemetti-Index ≥ 1	57*	9*	17*	25	86,4*	59,5*
				Klemetti-Index ≥ 2	18*	48*	1	41*	27,3*	97,6*

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Fortsetzung)										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Klemetti 1994	OST 4[y]	LWS, Schenkelhals	17,6*	Kortikale Knochenhöhe < 4mm	23	39	45	246	37,1*	84,5*
	OST3+4[y]		47,0*	Kortikale Knochenhöhe < 5mm	106	60	83	104	63,9*	55,6*
	OST 4[y]		17,6	C3: schwere Rückstände, poröse kortikale Schicht	10	52	13	278	16,1*	95,5*
	OST 3+4[y]		47,0*	C2 + 3: lakunare Resorption des Knochens, Rückstände oder schwere Rückstände, poröse kortikale Schicht	117	49	112	75	70,5*	40,1*
	OST 3+4[y]		47,0*	PMI < 0,38	94	72	80	107	56,6*	57,2*
OSTEO-DENT	T ≤ -2,5[f, z]	an mindestens einem Messort erhoben	21,5	MCW < 3 mm manuelle Initialisierung	72	68*	47*	465*	51,4*	90,8*
				MCW < 3 mm automatische Initialisierung	67	73*	59*	453*	47,9*	88,5*

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Fortsetzung)										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
OSTEO-DENT (Fortsetzung)	T ≤ -2,5[f, aa]	Hüfte, LWS oder Schenkelhals	21,6	Röntgenaufnahmen des Kiefers[bb]						
				Beurteiler 1:						
				MCI > 1	130*	11*	350*	162*	92,2 [86,5; 96,0]	31,6 [27,6; 35,9]
				MCI > 2	35*	106*	35*	477*	24,8 [17,9; 32,8]	93,2 [90,6; 95,2]
				Beurteiler 2:						
				MCI > 1	127*	14*	351*	161*	90,1 [83,9; 94,5]	31,5 [27,5; 35,7]
				MCI > 2	33*	108*	35*	477*	23,4 [16,7; 31,3]	93,2 [90,6; 95,2]
				Beurteiler 3:						
				MCI > 1	125*	16*	371*	141*	88,7 [82,2; 93,4]	27,5 [23,7; 31,6]
				MCI > 2	29*	112*	34*	478*	20,6 [14,2; 28,2]	93,4 [90,8; 95,4]
				Beurteiler 4:						
				MCI > 1	134*	7*	472*	40*	95,0 [90,0; 98,0]	7,8 [5,6; 10,5]
				MCI > 2	27*	114*	45*	467*	19,1 [13,0; 26,6]	91,2 [88,4; 93,5]
				Beurteiler 5:						
				MCI > 1	123*	18*	331*	181*	87,2 [80,6; 92,3]	35,4 [31,3; 39,8]
				MCI > 2	33*	108*	45*	467*	23,4 [16,7; 31,3]	91,3 [88,5; 93,6]

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Fortsetzung)										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
OSTEO-DENT (Fort-setzung)	$T \leq -2,5$[cc]	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	21,2*	*Beurteiler 1:*						
				Oberkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	28	96*	45	428*	22,6 [15,6; 31,0]	90,5 [87,5; 93,0]
				Oberkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	106*	18*	272*	201*	85,5 [78,0; 91,2]	42,5 [38,0; 47,1]
				Unterkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	16	109*	24	445*	12,8 [7,5; 20,0]	94,9 [92,5;96,7]
				Unterkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	108*	17*	299*	170*	86,4 [79,1;91,9]	36,2 [31,9; 40,8]
				Beurteiler 2:						
				Oberkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	28	94*	24	443*	23,0 [15,8; 31,4]	94,9 [92,4; 96,7]
				Oberkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	91*	31*	195*	272*	74,6 [65,9; 82,0]	58,2 [53,6; 62,8]
				Unterkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	20	103*	27	442*	16,3 [10,2; 24,0]	94,2 [91,7; 96,2]
				Unterkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	90*	33*	259*	210*	73,2 [64,4; 80,8]	44,8 [40,2; 49,4]

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Fortsetzung)										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
OSTEO-DENT (Fort-setzung)	$T \leq -2,5$[cc]	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	21,2*	*Beurteiler 3:*						
				Oberkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	31	90*	39	428*	25,6 [18,1; 34,4]	91,6 [88,8; 94,0]
				Oberkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	104*	17*	311*	156*	86,0 [78,5; 91,6]	33,4 [29,1; 37,9]
				Unterkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	34	84*	63	394*	28,8 [20,9; 37,9]	96,2 [82,7; 89,2]
				Unterkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	109*	9*	344*	113*	92,4 [86,0; 96,4]	24,7 [20,8; 28,9]
				Beurteiler 4:						
				Oberkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	41	75*	57	395*	35,2 [26,7; 44,8]	87,4 [84,0; 90,3]
				Oberkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	96*	20*	248*	204*	82,8 [74,6; 89,1]	45,1 [40,5; 49,9]
				Unterkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	37	83*	78	380*	30,8 [22,7; 39,9]	83,0 [79,2; 86,3]
				Unterkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	103*	17*	318*	140*	85,8 [78,3; 91,5]	30,6 [26,4; 35,0]

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Fortsetzung)										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
OSTEO-DENT (Fort-setzung)	T ≤ -2,5[cc]	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	21,2*	*Beurteiler 5:*						
				Oberkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	43	81*	30	437*	34,7 [26,4; 43,7]	93,6 [91,0; 95,6]
				Oberkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	101*	23*	218*	249*	81,5 [73,5; 87,9]	53,3 [48,7; 57,9]
				Unterkiefer: rarefiziertes trabekuläres Muster	49	75*	19	446*	39,5 [30,9; 48,7]	95,9 [93,7; 97,5]
				Unterkiefer: rarefiziertes oder heterogenes trabekuläres Muster	103*	21*	239*	226*	83,1 [75,3; 89,2]	48,6 [44,0; 53,2]
	T ≤ -2,5[dd]	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	20,3*	Bestimmung des trabekulären Musters anhand von Röntgenaufnahmen des Kiefers	86*	37*	150*	334*	70 [62; 78]	69 [64; 73]

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
SXA										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Boyanov 2005	T ≤ -2,5[f]	LWS	36[q]	distal BMD: 0,410 g/cm^2	131*	14*	115*	142*	90	55,4
				ultradistal BMD: 0,320 g/cm^2	131*	14*	105*	152*	90	59,2
	T ≤ -2,5[f]	Hüfte	12,6	distal BMD: 0,340 g/cm^2	46*	5*	211*	140*	90	40,0
				ultradistal BMD: 0,284 g/cm^2	46*	5*	208*	143*	90	40,8
DXL										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Forogh 2005				Fersenbein:						
	T ≤ -2,5[f]	LWS oder Schenkelhals[ee]	15	T ≤ -2,5	58*	12*	57*	348*	83	86
	-2,5 < T < - 1,0[ff]	LWS oder Schenkelhals	39	n. g.[gg]	178*	7*	168*	122*	96	42

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
DXL (Fortsetzung)										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Martini 2004	T ≤ -2,5[f]	LWS	50*	Fersenbein:						
				T ≤ 0	20*	0*	20*	0*	100	0
				T ≤ -0,5	20*	0*	18*	2*	100	10
				T ≤ -1,0	20*	0*	14*	6*	100	30
				T ≤ -1,5	20*	0*	7*	13*	100	65
				T ≤ -2,0	20*	0*	6*	14*	100	70
				T ≤ -2,5	14*	6*	4*	16*	70	80
				T ≤ -3,0	10*	10*	2*	18*	50	90
Salimza-deh 2005	T ≤ -2,5[f]	LWS	35,2	Fersenbein: T ≤ -2,1	77*	17*	37*	137*	82	79
		Schenkelhals	16,2	T ≤ -2,6	37*	6*	31*	194*	85	86
		Hüfte	11,7	T ≤ -2,4	31*	0*	62*	175*	100	74

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name[a]	Goldstandard[b]		Präva-lenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
DXL (Forsetzung)										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
Salminen 2005	T ≤ -2,5[f]			Fersenbein:						
		Schenkelhals	23,0	T ≤ -2,6	69	19*	104*	190*	78,4	64,6
		Hüfte	13,3	T ≤ -2,85[hh]	47	4*	126*	205*	92,2	61,9
		LWS	28,9	T ≤ -2,6	90	22*	86*	190*	80,4	68,8
		LWS oder Schenkel-hals[r]	38,0*	**T ≤ -3,0**[s]	70*	75*	24*	213*	48	90
				T ≤ -2,8[s]	83*	62*	40*	197*	57	83
				T ≤ -2,6[s]	103*	42*	52*	185*	71	78
				T ≤ -2,5[ii]	108	37*	65*	172*	74,5	72,6
				T ≤ -2,4[s]	113*	32*	76*	161*	78	68
				T ≤ -2,2[s]	120*	25*	95*	142*	83	60
				T ≤ -2,0[s]	135*	10*	123*	114*	93	48
				T ≤ -1,8[s]	139*	6*	145*	92*	96	39
		LWS oder Hüfte	32,2*	T ≤ -2,6	97	26*	76*	183*	78,9	70,7
		mindestens an einem Messort	38,5*	n. g.	108	39*	65*	170*	73,5	72,3

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
DXL (Forsetzung)										
Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
De Klerk 2009	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	24,7*	T ≤ -1,4[ij]	41	4	89	48	91,1 [78,8; 97,5]	35,0*
				T ≤ -2,9[kk]	21	24	13	124	46,7*	90,5 [84,3; 94,9]
	T ≤ -2,0		41,2*	T ≤ -1,3[ij]	67	8	68	39	89,3 [80; 95,3]	36,4*
				T ≤ -2,9[kk]	24	51	10	97	32*	90,7 [83,5; 95,4]
DXR										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Maggio 1996	T ≤ -2,5[f]	LWS	62,9*	Mittelhandknochen: MI ≤ -2,5[ll]	33	6	9[mm]	14	84	60
		Schenkelhals	59,7*	Mittelhandknochen: MI ≤ -2,5[ll]	30	7	11	14	81	56
Ward 2003	T ≤ -1,0			Unterarm / Hand:						
		LWS	65,9*	T = -0,77	74*	7*	18*	24*	91,4	57,1
		Schenkelhals	68,3*	T = -1,05	71*	13*	10*	29*	84,5	74,4
		Hüfte	56,3*	T = -1,53	39*	10*	9*	29*	79,6	76,3

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Kombination: Ultraschall + Risikoscore										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Ayers 2000	T ≤ -2,5[f]	LWS, Schenkelhals oder Hüfte	30	Ultraschall Fersenbein T ≥ -0,99 / SCORE Numerische Werte > 11	76	18*	90*	128	81	58
Omodei 2008	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	25,9	AdSOS / UBPI: T-Score < -1,8 und BMI < 20 kg/m^2	52	6	66*	100*	89,7*	60,2*
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
OSTEO-DENT	T ≤ -2,5[f]	LWS oder Hüfte oder Schenkelhals	21,6	MCW ≤ 3 mm						
				OSIRIS < -3	12*	129*	0*	512*	8,5	100,0
				OSIRIS < -1	33*	108*	4*	508*	23,4	99,2
				OSIRIS ≤ 1	55	86*	23	489*	39,0	95,5
				MCW ≤ 3,5 mm						
				OSIRIS < -3	15*	126*	1*	511*	10,6	99,8
				OSIRIS < -1	42*	99*	8*	504*	29,8	98,4
				OSIRIS ≤ 1	77*	64*	57*	455*	54,6	88,9

(Fortsetzung)

Tabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname[a]	Goldstandard[b]		Prävalenz (%)[c]	Indextest	RP	FN	FP	RN	Sensitivität[d] [95 %-KI]	Spezifität[d] [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte		Per Indextest untersuchte Trennwerte[e] (Ggf. Messort, Parameter)						
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS (Fortsetzung)										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)										
OSTEO-DENT (Fortsetzung)	T ≤ -2,5[f]	LWS oder Hüfte oder Schenkelhals	21,6	MCW ≤ 4 mm						
				OSIRIS < -3	17*	124*	1*	511*	12,1	99,8
				OSIRIS < -1	51*	90*	12*	500*	36,2	97,7
				OSIRIS ≤ 1	96*	45*	79*	433*	68,1	84,6
				MCW ≤ 4,5 mm						
				OSIRIS < -3	18*	123*	1*	511*	12,8	99,8
				OSIRIS < -1	52*	89*	14*	498*	36,9	97,3
				OSIRIS ≤ 1	99*	42*	97*	415*	70,2	81,1
Kombination: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + Alter										
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
OSTEO-DENT	T ≤ -2,5	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	20,3*	Bestimmung des trabekulären Musters anhand von Röntgenaufnahmen des Kiefers + Alter[nn]	92*	31*	106*	378*	75 [67; 82]	78 [75; 82]

* = Angaben selbst generiert
AU = Arbitrary Units (arbiträre Einheiten); BMD = Bone Minderal Density (Knochenmineraldichte); DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; DXL = Dual-X-Ray Laser Absorptiometry; DXR = Digital X-Ray Radiogrammetry; FN = falsch negativ (krank + negatives Testergebnis); FP = falsch positiv (nicht krank + positives Testergebnis); KI = Konfidenzintervall; LWS = Lendenwirbelsäule; MCI = mandibular cortical index (mandibulärer kortikaler Index); MCW = mandibular Cortical Width; MI = Metakarpaler Index; n. g. = nicht genannt; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; PMI = Panoramic Mandibular Index; RA = radiografische Absorptiometrie; RN = richtig negativ (nicht krank + negatives Testergebnis); RP = richtig positiv (krank + positives Testergebnis); SCORE = Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation; SXA = Single X-Ray Absorptiometry; T = T-Score; U = Unit (Einheit)

(Fortsetzung)

XTabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen GüteX (Fortsetzung) (Fortsetzung)

a: Die alphabetische Ordnung der Studien erfolgt zunächst getrennt nach Indextest und für jeden Indextest nach entsprechender Population. Die Trennung erfolgt durch entsprechende Zeilen über die Spalten hinweg.
b: Sofern in Studien Subgruppen untersucht wurden, die sich nicht durch den Messort definieren, wurden sie auch hier dargestellt.
c: Falls das Produkt aus Prävalenz und Patientenzahl (bzw. das Produkt aus Patientenzahl und Spezifität / Sensitivität innerhalb einer jeweiligen Gruppe) mit genau der einen Nachkommastelle 5 endet, gibt es wegen 2 gleichwertiger Rundungsmöglichkeiten keine eindeutige Schätzung der Einträge für die 4-Felder-Tafel unter der Bedingung, dass die Summe der Einträge der Summe der Gesamtzahl aller Patienten entspricht. In diesem Fall wird eins der betreffenden Produkte auf-, das andere abgerundet. Die alternative Möglichkeit, das erste Produkt ab- und das zweite aufzurunden, wird nicht zusätzlich angegeben. Zeilen, für die die genannte Situation zutrifft, werden durch entsprechende Fußnoten an der Prävalenzangabe markiert.
d: Angaben in Prozent.
e: Nicht ergebnisgesteuert berichtete Trennwerte werden in **Fett**druck dargestellt.
f: Für die Diagnose einer Osteoporose.
g: In dieser Publikation war der Messort nicht ganz nachvollziehbar, so verwendeten die Autoren den Begriff „proximaler Femur“, was mit „ganzer Hüfte“ gleichzusetzen ist. Allerdings stand dies im Widerspruch zu anderen Angaben, aus denen hervorging, dass proximaler Femur und gesamte Hüfte nicht synonym verwendet wurden.
h: Offenbar Tippfehler in Publikation (Angabe dort 10,3 %). Durch Vergleich mit der absoluten Anzahl der Patienten. mit Osteoporose (N = 29) erhält man 12,3 %.
i: In Abhängigkeit von 90 % Spezifität bestimmt.
j: In Abhängigkeit von 80 % Spezifität bestimmt.
k: In Abhängigkeit von 70 % Spezifität bestimmt.
l: In Abhängigkeit von 60 % Spezifität bestimmt.
m: In Abhängigkeit von 50 % Spezifität bestimmt.
n: In Abhängigkeit von 40 % Spezifität bestimmt.
o: In Abhängigkeit von 30 % Spezifität bestimmt.
p: Für die Diagnosen Osteopenie und / oder Osteoporose.
q: Andere Rundung der Einträge der 4-Felder-Tafel möglich. Resultierende Änderungen würden allerdings höchstens den Wer 1 pro Eintrag bewirken.
r: Außer den hier berichteten sind in der Studie noch weitere Trennwerte in einer Abbildung dokumentiert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde im vorliegenden Bericht eine repräsentative Auswahl von äquidistantenTrennwerten dargestellt.
s: Werte sind aus Abbildung geschätzt.
t: Widersprüchliche Angaben zur Sensitivität und Spezifität zwischen Tabelle und Abbildung.
[u:] Widersprüchliche Angaben in der Publikation.
v: Für das Vorliegen geringer Knochendichte.
w: Diese Angabe bezog sich auf 86 Personen (stetige oder intermittierende Kortikoideinnahme). Diese Angabe schwankte allerdings zwischen 86 und 91.
x: Nähere Angaben zur Einheit fehlten
[y] OST 1-4: Kategorien, denen die Personen abhängig von ihrem Knochendichtemesswert zugeordnet wurden. OST 1: höchtes Viertel, OST 4 : niedrgistes Viertel.
z: Ergebnisse Devlin et al. 2007 [53] entnommen.
aa: Ergebnisse Horner et al. 2007 [52] entnommen.

(Fortsetzung)

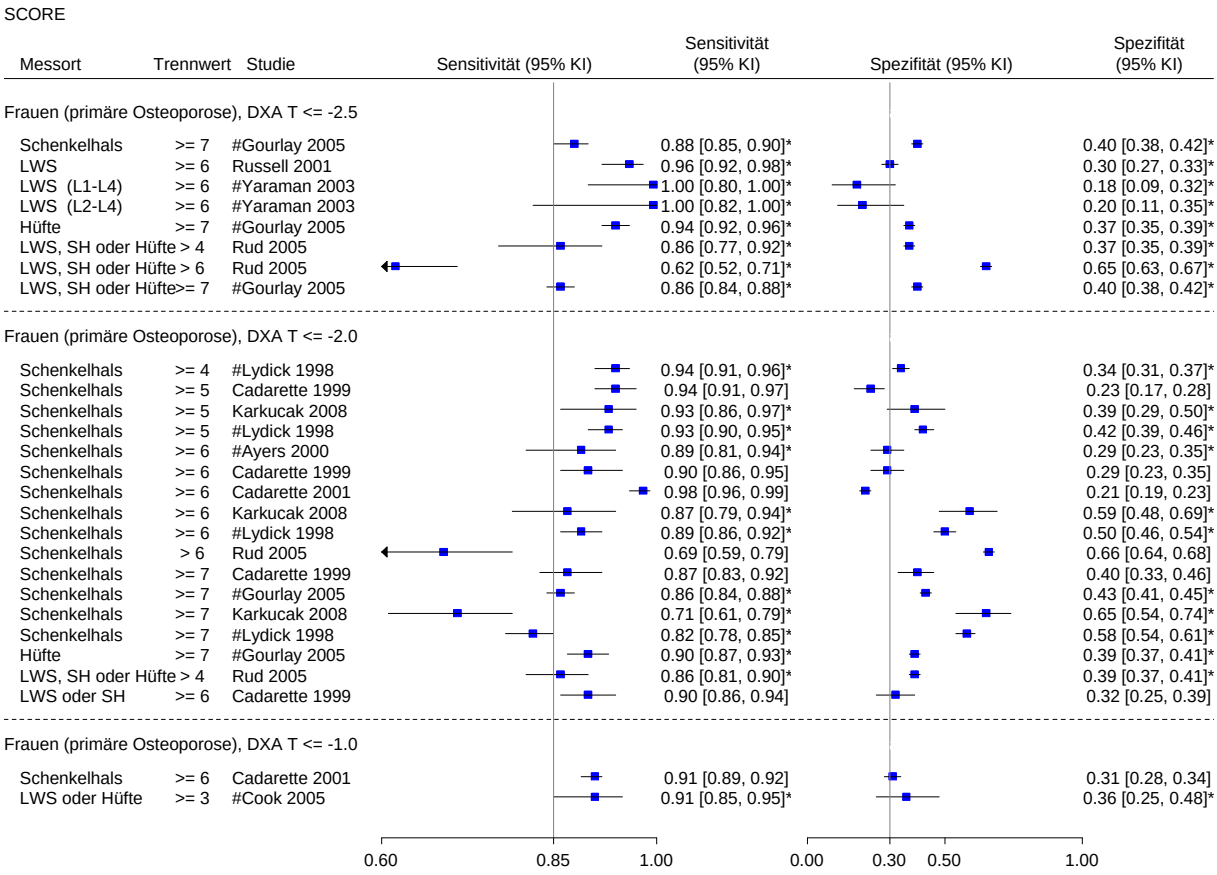
XTabelle 83: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen GüteX (Fortsetzung) (Fortsetzung)

bb: Bestimmung des mandibulären kortikalen Indizes (MCI).
cc: Daten Lindh et al. 2008 [246] entnommen.
dd: Daten Verheij et al. 2009 [225] entnommen.
ee: Zur Diagnosestellung wurde jeweils der niedrigere Wert herangezogen.
ff: Zur Diagnose einer Osteopenie.
gg: Ein DXL-Trennwert wurde nicht explizit berichtet, allerdings ist davon auszugehen, dass es ein T-Score von < -1,0 war.
hh: Aus der Angabe in der Publikation gefolgert, dass der Wert zwischen -2,8 und -2,9 liegt.
ii: Angabe geschätzt aus Abbildung der Publikation.
jj: Trennwert in Abhängigkeit von der Sensitivität ermittelt.
kk: Trennwert in Abhängigkeit von der Spezifität ermittelt.
ll: -2,5 Standardabweichung und Mittelwert einer Referenzpopulation von postmenopausalen Frauen (nach Maggio et al. 1995 [257]).
mm: In der Publikation stand zwar 6, allerdings ist diese Angabe unplausibel. Es müsste 9 heißen.
nn: Hierfür ist kein Trennwert berichtet.

Anhang C – Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %

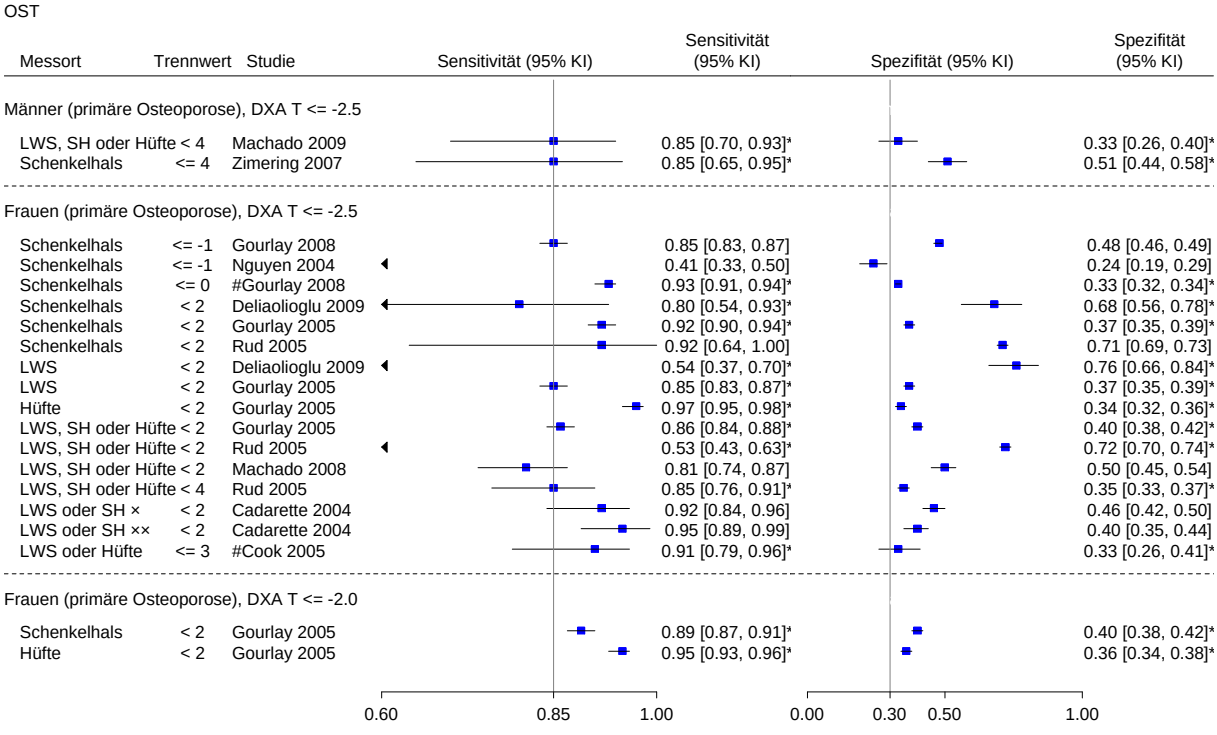
Die eigentliche Intention der Risikoscores bzw. Kriterienkataloge liegt darin, Personen mit einem Risiko für eine erniedrigte Knochendichte zu identifizieren (Vortest). Dies war allerdings nicht Gegenstand der Fragestellung des vorliegenden Berichts. Trotzdem wird diese Frage ergänzend adressiert, indem jene Risikoscores, zu denen Ergebnisse vorlagen, bei denen die Punktschätzer der Sensitivität bei ≥ 85 % und die für die Spezifität bei ≥ 30 % lagen, im Folgenden qualitativ in Form von Forest Plots dargestellt werden. Für jeden Risikoscore bzw. Kriterienkatalog erfolgt ein eigener Forest Plot, der dann wiederum nach Population, Messort und Trennwert der zentralen DXA sortiert ist.

Insgesamt für 11 Risikoscores bzw. Kriterienkataloge konnten keine Forest Plots erstellt werden, da die Punktschätzer für die Sensitivität und für die Spezifität die oben beschriebenen Kriterien nicht erreichten. Generell wurden keine Ergebnisse zu Subgruppen und auch keine aus Entwicklungskohorten dargestellt. Abbildung 67 bis Abbildung 79 enthalten die Ergebnisse. Die meisten Daten liegen für den SCORE und den OST vor. Wie bereits im Ergebnisteil des vorliegenden Berichts beschrieben, wurden aber verschiedene Trennwerte sowohl für den entsprechenden Risikoscore als auch für die Referenzmessung herangezogen; für den Referenztest darüber hinaus auch verschiedene Messorte. Somit haben nur wenige Studien die gleiche Kombination untersucht. Innerhalb der vergleichbaren Kombinationen wurden von den verschiedenen Studien keine vergleichbaren Ergebnisse beschrieben.



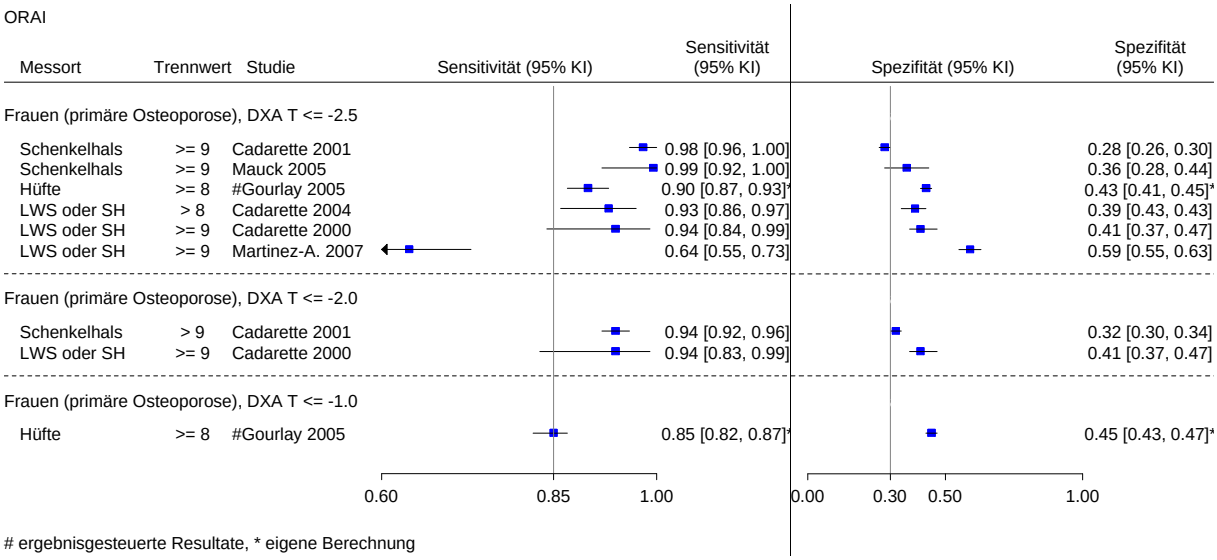
ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 67: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: SCORE



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung
× OST (Version 1), ×× OST (Version 2)

Abbildung 68: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OST



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 69: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: ORAI

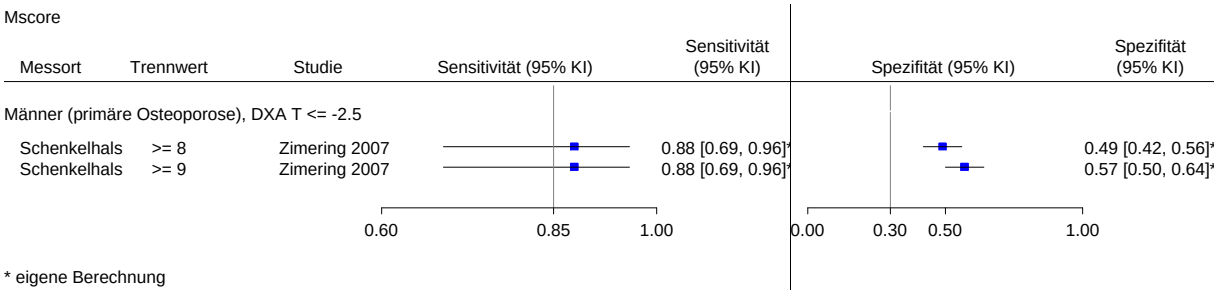


Abbildung 70: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: MScore

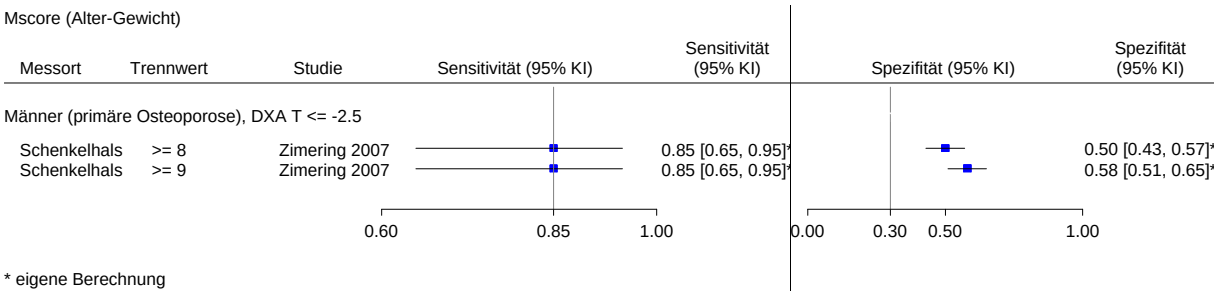


Abbildung 71: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: $\text{Mscore}_{\text{Alter-Gewicht}}$

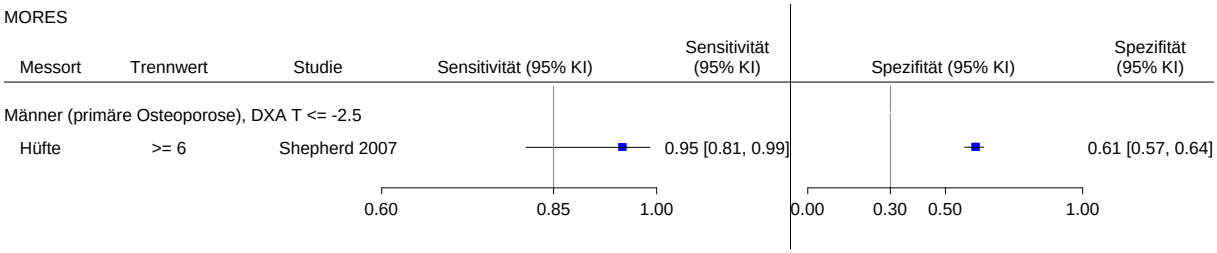


Abbildung 72: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: MORES

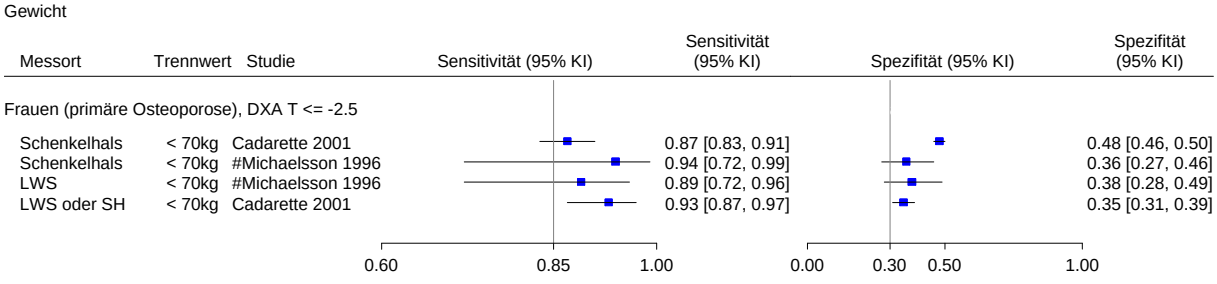


Abbildung 73: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Gewichtskriterium

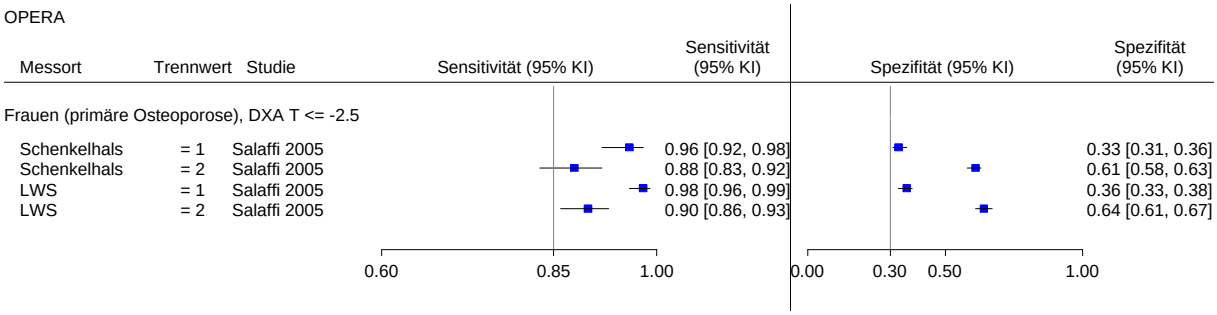
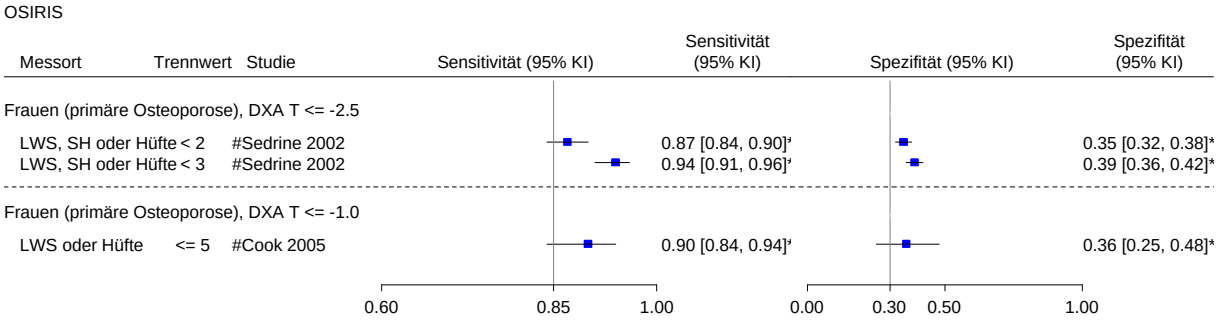
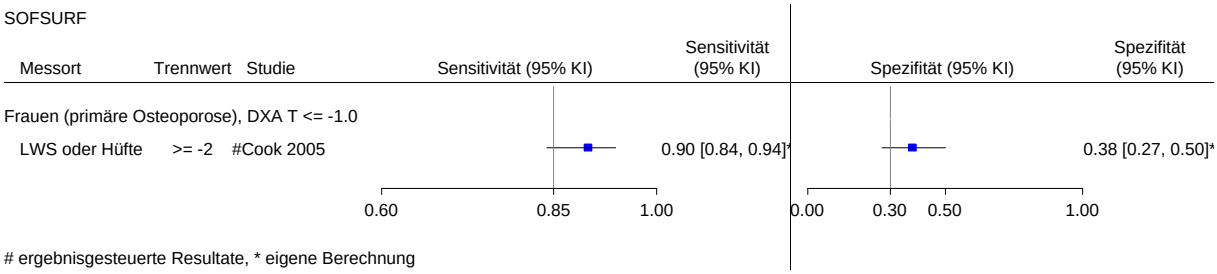


Abbildung 74: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OPERA



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 75: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OSIRIS



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 76: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: SOFSURF

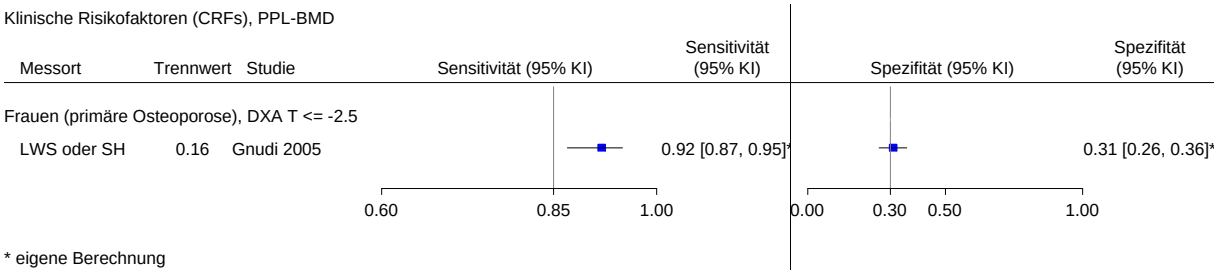


Abbildung 77: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: CRF (PPL-BMD)

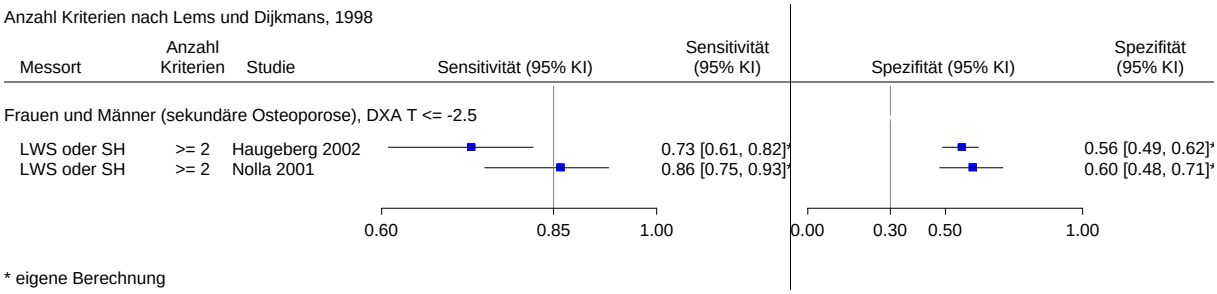


Abbildung 78: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Kriterien nach Lems & Dijkman, 1998

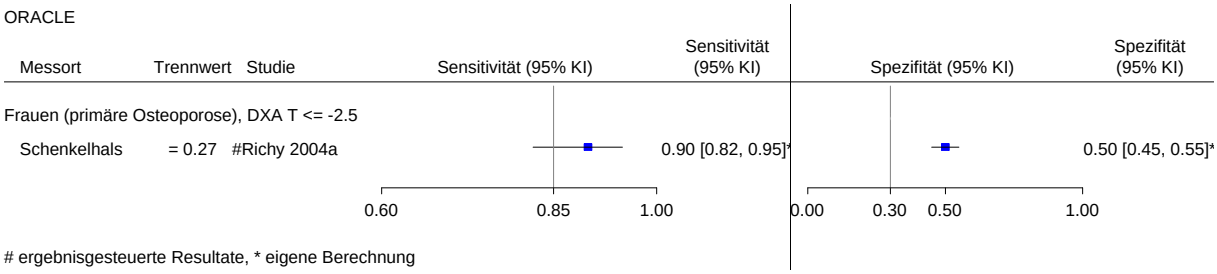


Abbildung 79: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: ORACLE

Anhang D – Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Tabelle 84: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Vergleich der DXA-Knochendichteausgangswerte von Personen mit gegenüber Personen ohne klinisch manifeste Frakturen

Studienname	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Beobachtungsdauer (Jahre)	Analysegruppen	Ausgewertete Personen N	Messort: Knochendichteausgangswerte[a]	Gruppenvergleich
Zustand nach Organtransplantation						
Ferrari 1996	klinische Symptome einer WK-Fraktur + radiologisch nachgewiesene > 20 %ige Abnahme der Wirbelkörperhöhe bzw. Fraktur- und Ödemnachweis in der MRT	1	entfällt[b]			
Spira 2000	symptomatische Frakturen, verifiziert durch Krankenakten bzw. radiologische Untersuchung	1	mit Frakturen	5[c]	LWS: T-Score -1,86[d] SH: T-Score -2,9[d]	n. g.
			ohne Frakturen	23	LWS: T-Score -1,68 SH: T-Score -2,58	

(Fortsetzung)

Tabelle 84: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Vergleich der DXA-Knochendichteausgangswerte von Personen mit gegenüber Personen ohne klinisch manifeste Frakturen (Fortsetzung)

Studienname	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Beobachtungsdauer (Jahre)	Analysegruppen	Ausgewertete Personen N	Messort: Knochendichteausgangswerte[a]	Gruppenvergleich
Zustand nach Organtransplantation (Forsetzung)						
Shane 1996	alle niedrig traumatischen Frakturen, inkl. radiologisch nachgewiesener WK-Frakturen (> 20 %ige Abnahme der Wirbelkörperhöhe)	1	mit Frakturen	17[e]		
				Frauen: 7	LWS: absolut 0,817 (0,18) Z-Score -1,0 (1,8) T-Score -2,3 (1,6)	n. g.
					SH: absolut 0,604 (0,11) Z-Score -1,3 (1,2) T-Score -3,1 (1,4)	p < 0,04[f] p < 0,04[f]
				Männer: 10	LWS: absolut 0,971 (0,11) Z-Score -0,9 (1,1) T-Score -0,8 (1,9)	n. g.
					SH: absolut 0,821 (0,14) Z-Score -0,2 (1,4) T-Score -1,3 (1,4)	n. g.
			ohne Frakturen	30		
				Frauen: 6	LWS: absolut 0,927 (0,19) Z-Score -0,6 (1,7) T-Score -1,4 (1,2)	n. g.
					SH: absolut 0,760 (0,12) Z-Score -0,3 (1,2) T-Score -1,4 (1,2)	s. o.
				Männer 24	LWS: absolut 1,024 (0,21) Z-Score -0,4 (1,9) T-Score -1,3 (0,9)	n. g.
					SH: absolut 0,831 (0,15) Z-Score -0,1 (1,4) T-Score -1,4 (1,2)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 84: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Vergleich der DXA-Knochendichteausgangswerte von Personen mit gegenüber Personen ohne klinisch manifeste Frakturen (Fortsetzung)

LWS = Lendenwirbelsäule; MRT = Magnetresonanztomografie; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; SH = Schenkelhals; s. o. = siehe oben

a: Absolute Werte (in g/cm^2), T-Scores oder Z-Scores, jeweils als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
b: Angaben nicht dargestellt, da die Ausfallrate > 30 % war (siehe Abschnitt 4.4.2).
c: Wirbelkörperfrakturen (N = 4), Sprunggelenksfraktur (N = 1).
d: Angabe als Mittelwert, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.
e: Mit 34 Frakturereignissen.
f: Im Vergleich zu Frauen ohne Frakturen.

Anhang E – Ergänzende Darstellung: Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen

E1 – Teilziel 1b: Therapie

Charakteristika der bewerteten Therapiestudien

Bis auf 1 der eingeschlossenen Studien berichteten alle Studien Ergebnisse zu inzidenten (radiologisch nachgewiesenen) Wirbelkörperfrakturen. Die Charakteristika der Studien sind im Ergebnisteil ab 5.2.4 beschrieben. Nachfolgend werden das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen deskriptiv dargestellt.

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Bei 11 der Studien lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor, was meist an einer inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips lag und für 3 Studien daran, dass das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingeschätzt wurde.

Tabelle 85: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (röntgenologisch nachgewiesen)

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Primäre Osteoporose					
Alendronat vs. Placebo					
Liberman 1995	ja	adäquat	ja	ja	hoch[a]
FIT	ja	adäquat	ja	ja	niedrig
Risedronat vs. Placebo					
McClung 2001	Es wurden keine Daten für dieses Zielkriterium dokumentiert.				
Boonen 2009	ja	inadäquat[b]	unklar[c]	ja	hoch[d]
Strontium Ranelat vs. Placebo					
TROPOS	ja	inadäquat[e]	ja	nein[f]	hoch[g]
Fluorid vs. Placebo					
Reginster 1998	ja	inadäquat[h]	ja	ja	hoch[i]
Ringe 1998	ja	adäquat	ja	ja	hoch[a]
Sebert 1995	unklar[j]	inadäquat[k]	ja	ja	hoch[i]
Kalzitonin vs. Placebo					
Overgaard 1992	ja	inadäquat[l]	ja	ja	hoch[i]
Raloxifen vs. Placebo					
MORE	ja	inadäquat[m]	unklar[n]	ja	hoch[i]
Silverman 2008	ja	adäquat	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 85: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (röntgenologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

Studienname	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)					
Bazedoxifen vs. Placebo					
Silverman 2008	*Siehe Silverman 2008 unter „Raloxifen vs. Placebo“*				
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	ja	adäquat	ja	ja	hoch[a]
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo					
ECKO	ja	unklar[o]	nein[p]	ja	hoch[q]
Sekundäre Osteoporose					
Zoledronat vs. Placebo					
Chapman 2009	unklar[j]	unklar[r]	unklar[s]	ja	hoch[t]
ECKO = Evaluation of the Clinical Use of Vitamin K Supplementation in Postmenopausal Women with Osteopenia					

a: Aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.
b: In der Publikation wird berichtet, dass dieser Endpunkt nach dem ITT-Prinzip ausgewertet werden sollte. Die Autoren definierten die zugrunde liegende Population als all diejenigen Patienten, die randomisiert worden waren und wenigstens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Alle von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Auswertungen für Personen ohne Vorfraktur berücksichtigten lediglich Personen, für die eine Beurteilung einer radiologischen Aufnahme der LWS zu Studienbeginn vollständig möglich war. Dies stellt eine Verletzung des ITT-Prinzips dar und resultiert in insgesamt N = 31 Personen (11 %) aller Randomisierten, die nicht in die Analyse einbezogen wurden.
c: Die von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Daten beinhalteten keine Informationen zu diesem Endpunkt für Studienteilnehmer ohne Vorfrakturen.
d: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips sowie möglicherweise ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
e: Studienprotokoll sah fakultative Durchführung von Röntgenaufnahmen vor; nur 71 % der randomisierten Personen ausgewertet
f: Subgruppenanalysen waren im Methodenteil nicht umfassend spezifiziert; außerdem ist in Frage zu stellen, ob die Randomisierung in der Subgruppe noch gültig ist: Röntgenfolgeaufnahmen wurden teilweise abhängig von Entscheidungen des Arztes nicht durchgeführt.

(Fortsetzung)

XTabelle 85: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (röntgenologisch nachgewiesen)X (Fortsetzung) (Fortsetzung)

g: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Darüber hinaus lagen sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
h: Es standen nur von 164 von 200 (82 %) der Patientinnen (Intervention: 80 %; Kontrolle: 86 %) Röntgenfolgeaufnahmen zur Verfügung.
i: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.
j: In der Publikation nicht beschrieben.
k: Es standen nur von 76 von 94 (81 %) der Patientinnen (Intervention: 35 [78 %]; Kontrolle: 41 [84 %]) Röntgenfolgeaufnahmen zur Verfügung.
l: Nur 85 % der Studienpopulation beendete. die Studie.
m: Für 2292 von 2576 (89 %) der Studiengruppe 1 (Frauen ohne Vorfrakturen) standen Röntgenfolgeaufnahmen zur Verfügung, die für diesen Endpunkt ausgewertet wurden.
n: Berichterstattung von Zielgrößen, die nicht vorab definiert waren: z. B. kumulativer Anteil von Frauen mit ≥ 2 Frakturen [143].
o: Fehlende Beschreibung dazu, auf welches Patientenkollektiv sich die getroffenen Aussagen und auf welchen Zeitpunkt sich die Ereignisse beziehen.
p: Es ist unklar, auf welchen Zeitpunkt sich die berichteten Ereignisse beziehen.
q: Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips blieb unklar und ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.
r: Fehlende Beschreibung dazu, auf welches Patientenkollektiv sich die getroffenen Aussagen beziehen, daher ist auch die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar.
s: Fehlende Beschreibung dazu, auf welches Patientenkollektiv sich die getroffenen Aussagen beziehen, daher bleibt auch die ergebnisunabhängige Berichterstattung unklar.
t: Unklare Verblindung der Endpunkterheber, unklare Umsetzung des ITT-Prinzips und ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.

Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen

In Tabelle 86 sind die Ergebnisse zu den inzidenten Wirbelkörperfrakturen dargestellt, die radiologisch nachgewiesen werden konnten.

Bis auf McClung 2001 (Risedronat vs. Placebo) berichteten alle eingeschlossenen Studien Daten zu diesem Frakturtyp.

Vergleich Arzneimittel vs. Placebo bei primärer Osteoporose

- **Alendronat vs. Placebo**

Beide Studien (Liberman 1995, FIT) lieferten Ergebnisse, die zeigten, dass nach einer Behandlung mit Alendronat numerisch weniger Personen inzidente Wirbelkörperfrakturen erlitten hatten als nach Placebogabe. Allerdings war nur bei FIT, welche auch die einzige Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial war, dieses Ergebnis statistisch signifikant. FIT analysierte Subgruppen stratifiziert nach Knochenausgangsdichte, die vor der Entblindung geplant worden waren. Allerdings fehlte hier die Dokumentation eines Interaktionstests, was für die Subgruppen anderer Frakturtypen berichtet wurde. Eine eigene Berechnung des Interaktionstests zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,581$). Aus diesem Grund war eine getrennte Analyse der Subgruppen nicht angezeigt. Die Ergebnisse zeigen numerisch dieselbe Richtung wie auch die Ergebnisse zu den peripheren Frakturen: Der Gruppenunterschied von Personen ohne und mit mindestens einer Wirbelkörperfraktur ist bei Patienten mit einem niedrigen Ausgangswert der Knochendichte am größten. Je schlechter die Knochenausgangsdichte, desto größer war der Gruppenunterschied. Auch die in dieser Studie post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigen dies. Eine quantitative Zusammenfassung der beiden Studien zeigte ein homogenes, statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Abbildung 80). Dieses Ergebnis ist allerdings maßgeblich durch die Ergebnisse von FIT bestimmt.

- **Risedronat vs. Placebo**

Die von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Daten zu Boonen 2009 beinhalteten keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt für Studienteilnehmer ohne Vorfraktur.

- **Strontium Ranelat vs. Placebo**

Für TROPOS wurden für die Frauen ohne Vorfrakturen die 36-Monats-Daten beschrieben, für die mindestens eine röntgenologische Folgeaufnahme vorlag. Die Ergebnisse beruhen auf einer Subgruppenanalyse, die post hoc durchgeführt wurde. Die Entscheidung der Patientenzuteilung zur Subgruppe bzw. die Entscheidung zu einer Röntgenaufnahme, wurde vom Arzt abhängig vom Zustand des Patienten getroffen. Die Subgruppe bestand aus insgesamt 2416 Frauen (45,5 % der randomisierten Frauen). Es muss davon ausgegangen werden, dass die Randomisierung nicht aufrechterhalten wurde und eine Strukturgleichheit der Gruppen nicht

gegeben war. Bei hohem endpunktspezifischem Verzerrungspotenzial lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Interventionsgruppe vor.

- **Fluorid vs. Placebo**

Zwei Studien (Reginster 1998, Ringe 1998) berichten Anteile von Personen in den Studiengruppen, die mindestens eine Wirbelkörperfraktur erlitten hatten. Ringe 1998 berichtete ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Durchführung einer quantitativen Zusammenfassung (siehe Abbildung 81) zeigte ein homogenes Ergebnis mit einem statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Fluorid. Die numerischen Angaben von Sebert 1995 zu Ereignissen pro Gruppe zeigten in dieselbe Richtung, allerdings war dieser Effekt nicht statistisch signifikant.

Diese Studien zeigten bei jeweils hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial, dass die Personen der Interventionsgruppe mit einem T-Score < -2,5 im Vergleich zu Placebo weniger radiologisch nachweisbare Wirbelkörperfrakturen erlitten.

- **Kalzitonin vs. Placebo**

Die Auswertungen von Overgaard 1992 erfolgten für die verschiedenen Dosisgruppen, jeweils nach Kleerekoper et al. und Melton et al. (siehe Fußnoten Tabelle 86). Beide Auswertungen zu Personen mit Ereignis lieferten für die Dosisgruppe 2 ein robustes Ergebnis zugunsten der Interventionsgruppe, das statistisch signifikant war. Für die Dosisgruppen 1 und 3 zeigte sich dies nicht. Das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse wird als hoch eingeschätzt.

- **Raloxifen vs. Placebo**

Die Studie MORE dokumentierte 2 Auswertungen: eine Auswertung der Gesamtgruppe, in der allerdings nur 11 % der Personen mit Vorfrakturen enthalten waren und auch eine getrennte Auswertung der Patienten ohne Vorfrakturen. Für den vorliegenden Bericht wurde die Auswertung der Gruppe ohne Vorfrakturen herangezogen. Silverman 2008 berichtete Ergebnisse der Subgruppe ohne Vorfrakturen.

Bei MORE zeigte sich eine Dateninkonsistenz bezüglich der Anzahl der ausgewerteten Personen nach 36 und 48 Monaten. Die Gründe hierfür blieben unklar. Während bei MORE insgesamt für die Gruppenunterschiede bezüglich der Wirbelkörperfrakturen statistisch signifikante Ergebnisse vorlagen, allerdings bei hohem endpunktspezifischem Verzerrungspotenzial, zeigte Silverman 2008 bei niedrigem Verzerrungspotenzial keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Raloxifengruppe.

Bei MORE erfolgten außerdem Subgruppenanalysen stratifiziert nach Messort und Ausgangsknochendichte. Es fehlten allerdings Angaben zu einer Interaktion. Daher wurde ein Interaktionstest als eigene Berechnung für den Messort Gesamthüfte durchgeführt, für die

Messorte Schenkelhals und LWS lagen für eine eigene Berechnung eines Interaktionstests keine ausreichenden Daten vor. Das Ergebnis des Interaktionstests für den Messort Gesamthüfte zeigte keine statistische Signifikanz (p = 0,341). Damit wird eine fehlende Interaktion bestätigt und eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse ist nicht angezeigt. Unabhängig von Messort und Basis der numerischen Richtung der Ergebnisse kann vermutet werden, dass Patienten mit einem niedrigen T-Score eher als Patienten mit einem höheren T-Score von einer Therapie profitieren.

- **Bazedoxifen vs. Placebo**

Die Auswertungen von Silverman 2008 zum Vergleich Bazedoxifen vs. Placebo zeigten bei niedrigem Verzerrungspotenzial keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse wird als niedrig eingeschätzt.

- **Zusammenfassung**

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse, dass Personen der Interventionsgruppen weniger radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen erlitten als in den Kontrollgruppen. Zumeist wurde das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse allerdings als hoch eingeschätzt.

Vergleich Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo bei primärer Osteoporose

- **Ipriflavon vs. Placebo**

Die Studie Alexandersen 2001, die hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial aufwies berichtete zu 2 Zeitpunkten jeweils für die Auswertungen von Ereignissen pro Gruppe und Personen mit Ereignis pro Gruppe statistisch nicht signifikant unterschiedliche Ergebnisse in den Studiengruppen.

Auch die Studie ECKO berichtete bei hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für die Auswertung von Ereignissen pro Personen mit Ereignis pro Gruppe nicht signifikant unterschiedliche Ergebnisse in den Studiengruppen. Es blieb unklar, auf welchen Zeitpunkt sich die berichteten Ergebnisse beziehen (die in die Bewertung des vorliegenden Berichts eingeschlossenen Daten der Studie mit einem Erhebungszeitraum von 24 Monaten oder die nicht eingeschlossenen Daten mit einem Erhebungszeitraum von 48 Monaten).

Vergleich Arzneimittel vs. Placebo bei sekundärer Osteoporose

- **Zolendronat vs. Placebo**

Chapman 2009 berichtete, dass in keiner der beiden Gruppen eine Wirbelkörperfraktur aufgetreten war. Allerdings lag für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen)

Studien-name	Endpunkt-messung / Fraktur-definition[a]	Erhebungs zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)[c]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Endpunkt-spezi-fisches VzP
Primäre Osteoporose								
Alendronat vs. Placebo								
Liberman 1995[d]	Röntgen: LWS lateral[e]	36	**I:**[f] 384 **K:**[f] 253	n. g.	n. g.	**I:** 4 (1,0) **K:** 5 (2,0)	n. g. p = 0,340[g]	hoch
FIT[h]	Röntgen: BWS, LWS lateral[e]	48	**I:** 2057[i] **K:** 2077[i]	**I:** 47 (2,3)[i] **K:** 89 (4,3)[i]	n. g.	≥ 1 Fraktur **I:** 43 (2,1) **K:** 78 (3,8)	0,56 [0,39; 0,80][j] p = 0,002[k]	niedrig
			Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Ausgangsknochendichte					
			T-Score < -2,5[l]					
			n. g.	n. g.	n. g.	**I:** 22 (2,9) **K:** 44 (5,8)	0,50 [0,31; 0,82][j] n. g.	
			T-Score -2,0- -2,5[l]					
			n. g.	n. g.	n. g.	**I:** 13 (1,9) **K:** 24 (3,6)	0,54 [0,28; 1,04][j] n. g.	
			T-Score -1,5- -2,0[l]					
			n. g.	n. g.	n. g.	**I:** 8 (1,3) **K:** 10 (1,5)	0,82 [0,33; 2,07][j] n. g.	
			Posthoc Subgruppenanalyse, Frauen mit T-Score -1,6 - -2,5[m]					hoch
		54	n. g.	**I:** 21 **K:** 33 n. g.	n. g.	n. g.	0,64 [0,38; 1,10][n]	

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) (Forsetzung)

Studien-name	Endpunkt-messung / Fraktur-definition[a]	Erhebungs zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)[c]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Endpunkt-spezi-fisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)								
Risedronat vs. Placebo								
McClung 2001	Zielgröße nicht berichtet							
Boonen 2009	Röntgen (semiquantitative und quantitative Auswertung nach Genant[q]) / neue Fraktur oder höhere Graduierung	24	Männer ohne Vorfraktur N = 166[o]	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	hoch
Strontium Ranelat vs. Placebo								
TROPOS[p]	Auswertung der Röngenaufnahmen / semi-quantitativer Algorithmus[q]	36	**I:** 1230[r] **K:** 1186[r]	n. g.	n. g.	**I:** 95[s] (7,7) **K:** 166[s] (14,0)	0,55 [0,42; 0,72] p < 0,001	hoch
Fluorid vs. Placebo								
Reginster 1998	Röntgen: BWS, LWS (T4-L5) lateral[e]	48	**I:** 84[t] **K:** 80[t]	**I:** 3[u] **K:** 9[u]	n. g.	**I:** 2[u] (2,4 [0,3; 8,3])[v] **K:** 8[u] (10 [4,4; 18,8])[v]	ARR 7,6 [0,3; 15][w] NNT 13 [7; 356][x]	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) (Forsetzung)

Studien-name	Endpunkt-messung / Fraktur-definition[a]	Erhebungs zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)[c]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Endpunkt-spezi-fisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)								
Fluorid vs. Placebo (Fortsetzung)								
Ringe 1998	Röntgen: BWS, LWS[y]	36	**I:** 30 **K:** 30	**I:** 4 **K:** 17	n. g.	**I:** 3 (10)[i] **K:** 12 (40)[i]	0,25 [0,08; 0,80][z] p = 0,008[g]	hoch
Sebert 1995	Röntgen: LWS (L2-L4)[aa]	24	**I:** 35[bb] **K:** 41[bb]	**I:** 2 **K:** 1	n. g. p = 0,84	n. g.	n. g.	hoch
Kalzitonin vs. Placebo								
Overgaard 1992[cc]	Röntgen: T4-L5 / nach Kleerekoper[dd]	24	**I:**[ee] Gruppe 1: 40 Gruppe 2: 43 Gruppe 3: 41 **K:** 40 (76,9)	n. g.	n. g.	**I:** Gruppe 1: 1 (2,5)[i] Gruppe 2: 1 (2,3)[i] Gruppe 3: 3 (7,3)[i] **K:** 7 (17,5)[i]	n. g. p = 0,033[g, ff] p = 0,021[g, gg] p = 0,220[g, hh]	hoch
	nach Melton[ii]	24	**I:** Gruppe 1: 40 Gruppe 2: 43 Gruppe 3: 41 **K:** 40	n. g.	n. g.	**I:** Gruppe 1: 2 (5,0)[i] Gruppe 2: 0 (0)[i] Gruppe 3: 2 (4,9)[i] **K:** 6 (15,0)[i]	n. g. p = 0,156[g, ff] p = 0,008[g, gg] p = 0,137[g, hh]	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) (Forsetzung)

Studien-name	Endpunkt-messung / Fraktur-definition[a]	Erhebungs zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen N	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)[c]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Endpunkt-spezi-fisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)								
Raloxifen vs. Placebo								
MORE[jj]	Röntgen: WS (T4-L4)[kk]	36[ll]	**I:**1401 **K:** 1457	n. g	n. g	**I:**27 (1,9) **K:** 62 (4,3)	0,45 [0,29; 0,71][z] n. g.	hoch
		48[mm]	**I:**1490 **K:** 1522	n. g	n. g	n. g.	0,51 [0,35; 0,73] n. g.	
		0-36[mm]	n. g.	n. g	n. g	n. g.	0,45 [0,29; 0,71] n. g.	
		37-48[mm]	n. g.	n. g	n. g.	n. g.	0,50 [0,26; 0,98] n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) (Forsetzung)

Studien-name	Endpunkt-messung / Fraktur-definition[a]	Erhebungs zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)[c]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Endpunkt-spezi-fisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)								
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)								
MORE (Fort-setzung)	Röntgen[e] (semi-quantitative und quantitative Auswertung)	36	Frauen ohne Vorfrakturen[nn, oo] **I:** 1397 **K:** 1450	n. g.	n. g.	**I:** 27 **K:** 61	0,46 [0,29; 0,72][z] n. g.	hoch
			Subgruppenanalysen, nach Messort und Knochendichte:[pp]					hoch
			Gesamthüfte *T-Score < -2,5* **I:** 253 **K:** 298	n. g.	n. g.	**I:** 5 **K:** 19	0,31 [0,06; 0,71] NNT 23 n. g.	
			T-Score > -2,5 **I:** 1144 **K:** 1152	n. g.	n. g.	**I:** 22 **K:** 42	0,53 [0,32; 0,88] NNT 59 n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) (Forsetzung)

Studien-name	Endpunkt-messung / Fraktur-definition[a]	Erhebungs zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)[c]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Endpunkt-spezi-fisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)								
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)								
MORE (Fort-setzung)			*Schenkelhals* *T-Score < -2,5* N = 844[qq]	n. g.	n. g.	n. g.	0,28 [0,09; 0,60] n. g.	
			T-Score > -2,5 N = 2003[qq]	n. g.		n. g.	0,59 [0,34; 1,01] n. g.	
			LWS *T-Score < -2,5* N = 1495[qq]	n. g.	n. g.	n. g.	0,31 [0,17; 0,56] n. g.	
			T-Score > -2,5 N = 1357[qq]	n. g.	n. g.	n. g.	0,81 [0,39; 1,66] n. g.	
Silverman 2008	Röntgen (semi-quantitative und quantitative Auswertung) WS (T4-L4)[rr]	36	N = 1499[qq, ss] **I:** 741[ss] **K:** 758[ss]	n. g.	n. g.	**I:** n. g. (1,8[tt]) **K:** n. g. (3,1[tt])	0,59 [0,29; 1,21][uu] n. g.	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) (Forsetzung)

Studien-name	Endpunkt-messung / Fraktur-definition[a]	Erhebungs zeitraum (Monate)	Ausgewertete Personen	Ereignisse / Gruppe[b]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)[c]	Relatives Risiko [95 %-KI][c] p-Wert	Endpunkt-spezi-fisches VzP
Primäre Osteoporose (Fortsetzung)								
Bazedoxifen vs. Placebo								
Silverman 2008	Röntgen (semi-quantitative und quantitative Auswertung) WS (T4-L4)[rr]	36	N = 1515[qq, ss] **I:** 757[ss] **K:** 758[ss]	n. g.	n. g.	**I:** n. g. (2,0[tt]) **K:** n. g. (3,1[tt])	0,65 [0,32; 1,30][uu] n. g.	niedrig
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo								
Alexan-dersen 2001	Röntgen: BWS, LWS lateral[vv]	24	**I:** 233 **K:** 239	**I:** 7 **K:** 9	0,82 [0,36; 1,89] n. g.	**I:** 6 (2,6) **K:** 6 (2,5)	n. g. p = 0,63[ww]	hoch
		36	**I:** 233 **K:** 239	**I:** 11 **K:** 11	1,07 [0,53; 2,16] n. g.	**I:** 7 (3) **K:** 8 (3,3)	n. g. p = 0,52[ww]	
Nahrungsergänzungsmittel: Vitamin K1 vs. Placebo								
ECKO	Röntgen (semiquantitative und quantitative Auswertung nach Genant[xx])[yy]	unklar[zz]	Frauen ohne Vorfrakturen n. g.	n. g.	n. g.	**I:** 25 (11,5)[i] **K:** 22 (9,9)[i]	p = 0,56	hoch
Sekundäre Osteoporose								
Zoledronat vs. Placebo								
Chapman 2009	n. g.	24	n. g.	**I:** 0 **K:** 0	n. g.	**I:** 0 (0 %) **K:** 0 (0 %)	n. g.	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) (Forsetzung)

I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe
ARR = absolute Risikoreduktion; BWS = Brustwirbelsäule; FIT = Fracture Intervention Trial; KI = Konfidenzintervall; LWS = Lendenwirbelsäule; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; NNT = Number Needed to Treat; p = p-Wert; TROPOS = Treatment of Peripheral Osteoporosis; VzP = Verzerrungspotenzial; WS = Wirbelsäule

a: Die Beschreibung der Frakturdefinition erfolgt in Fußnoten, sofern sie einer ausführlichen Beschreibung bedarf.
b: Anzahl Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt
c: Sofern nicht anders vermerkt.
d: Nicht dargestellt: Subgruppenanalyse Frauen > / < 65 Jahre
e: Frakturdefinition: ≥20 % Reduktion und ≥ 4 mm der vorderen, mittleren oder hinteren Höhe eines Wirbelkörpers im Vergleich zur Anfangsaufnahme.
f: Nur Probanden mit einwandfrei auswertbaren Röntgenaufnahmen zu Studienbeginn
g: Eigene Berechnung: unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [108]
h: Daten Cummings et al. 1998 [132] entnommen.
i: Eigene Berechnung: Prozentwerte aus absoluten Zahlenangaben
j: Angabe als Relative Hazard mit 95 %-KI in Klammern.
k: Eigene Berechnung: Eeakter Fisher-Test.
l: Es wurde kein Test für Interaktion dargestellt.
m: Daten aus Quandt et al. 2005; hier Gruppe ohne vorbestehende vertebrale Frakturen
n: Nach Mantel-Haenszel-Methode.
o: Die von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Auswertungen für Personen ohne Vorfraktur berücksichtigten lediglich Personen, für die eine Beurteilung einer radiologischen Aufnahme der LWS zu Studienbeginn vollständig möglich war. Dies resultiert in insgesamt N = 31 Personen (284 – 253) bzw. 11% aller Randomisierten, die nicht in die Analyse einbezogen wurden.
p: Auswertung Subpopulation: 3640 Probanden (71 % der randomisierten Population) mit jährlichen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule; davon 66,4 % (n = 2416) ohne Vorfrakturen
q: Nach Genant et al. 1993 [394]
r: Auswertung beruht auf Personen ohne Vorfrakturen.
s: Eigene Berechnung: absolute Zahlen (bezogen auf die ausgewerteten Teilnehmer ohne Vorfrakturen)
t: Die Auswertung bezog sich auf die evaluierbaren Personen (= Personen mit mindestens einer röntgenologischen Folgeaufnahme)
u: Es bleibt in der Publikation unklar, ob dies die Anzahl der Frakturen oder der Patienten mit Frakturen ist.
v: Prozentangabe mit 95 %-KI in Klammern.
w: Absolute Risikoreduktion mit 95 %-KI in Klammern.
x: Number Needed to Treat mit 95 %-KI in Klammern (Bedeutung: Anzahl der Patienten die über 4 Jahre behandelt werden müssten, um eine zusätzliche Wirbelkörperfraktur zu verhindern).
y: Frakturdefinition: > 20 % Höhenminderung eines Wirbelkörpers im Vergleich zur Anfangsaufnahme

(Fortsetzung)

Tabelle 86: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (radiologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

z: Eigene Berechnungen: relatives Risiko und 95 %-KI in Klammern.
aa: Frakturdefinition: ≥ 25 % Reduktion der vorderen oder mittleren im Vergleich zur hinteren Wirbelkörperkante bzw. Verminderung der Wirbelkörperhöhe um ≥ 25 % im Vergleich zu den angrenzenden Wirbeln.
bb: Die Auswertung bezog sich auf Personen, für die nur zu Beginn der Studie ein Knochendichtewert vorlag.
cc: Auswertung mit Bezugsgröße/1000 Personenjahre nicht dargestellt
dd: Methode nach Kleerekoper: ≤ 25 % Reduktion der vorderen im Vergleich zur hinteren Wirbelkörperkante; bei Kompressionsdeformitäten ≥ 25 % Reduktion der hinteren Höhe im Vergleich zu einem angrenzenden Wirbel.
ee: Gruppe 1: 50 IU Salcatonin, Gruppe 2: 100 IU Salcatonin, Gruppe 3: 200 IU Salcatonin.
ff: Dosisgruppe 1 vs. Kontrolle.
gg: Dosisgruppe 2 vs. Kontrolle.
hh: Dosisgruppe 3 vs. Kontrolle.
ii: Methode nach Melton: ≥ 20 % Reduktion der vorderen im Vergleich zur hinteren Wirbelkörperkante; bei Kompressionsdeformitäten ≥ 20 % Reduktion der hinteren Höhe im Vergleich zu einem angrenzenden Wirbel
jj: Ergebnisse beziehen sich nur auf die Frauen ohne Vorfrakturen der Publikation.
kk: Frakturdefinition: semiquantitativ: Skala 0-3, ≥ 20 % Reduktion und ≥ 4 mm der vorderen, mittleren oder hinteren Höhe eines Wirbelkörpers im Vergleich zur Anfangsaufnahme.
ll: Daten Siris et al. 2002 [147] entnommen.
mm: Daten Delmas et al. 2002 [143] entnommen; kumulatives Risiko für > 4 Frakturen nach 48 Monaten nicht dargestellt
nn: Gepoolte Daten aus Kanis et al. 2003 [146] (Subgruppenanalyse nach Osteoporose / Osteopenie) entnommen.
oo: Diese Daten wurden bereits aus einer anderen Publikation dieser Studie in die vorliegende Tabelle extrahiert. Die hier dargestellten Daten weichen leicht ab und wurden deshalb dargestellt, da sich die nachfolgenden Subgruppenanalysen hierauf beziehen.
pp: Daten Kanis et al. 2003 [146] entnommen.
qq: Interventionsgruppe und Kontrollgruppe zusammen
rr: Frakturdefinition: ≥ 20% Reduktion und ≥ 4 mm der vorderen, mittleren oder hinteren Höhe des Wirbelkörpers im Vergleich zur Anfangsaufnahme.
ss: Eigene Berechnung anhand der in der Publikation berichteten Zahlen.
tt: Kaplan-Meier-Schätzer.
uu: Hazard Ratio aus Cox-Modell, adjustiert nach Baselinefrakturstatus und T-Score am Schenkelhals.
vv: Frakturdefinition: ≥ 20 % Reduktion der vorderen, mittleren oder hinteren Wirbelkörperhöhe zwischen T4-L4
ww: Einseitiger p-Wert, Fisher’s exakter Test.
xx: Methode nach Genant 2000 [395]: normal, Grad 1: 20 % – 25 % bzw. Grad 2: 25 % – 40 % bzw. Grad 3: .>40 % Reduktion der Wirbelkörperhöhe.
yy: Frakturdefinition: Deformation eines normalen Wirbelkörpers oder Verschlechterung der Einstufung eines bereits deformierten Wirbelkörpers.
zz: Es ist unklar, auf welchen Zeitpunkt sich die berichteten Ergebnisse beziehen.

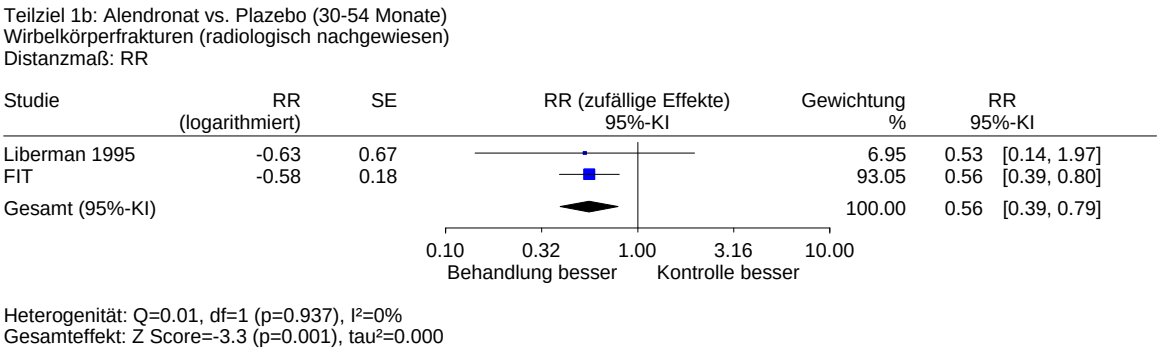


Abbildung 80: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (30-54 Monate)

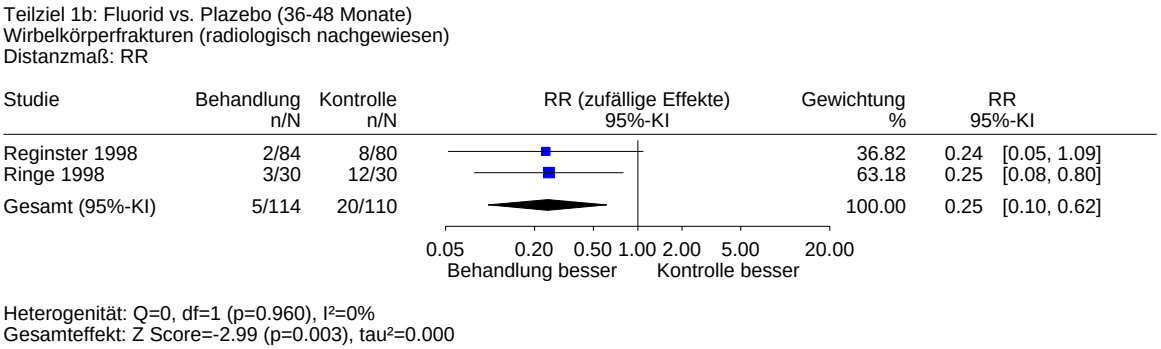


Abbildung 81: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (36-48 Monate)

E2 – Teilziel 4: Statistischer Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre sowie Risikogruppen für sekundäre Osteoporose

Resultierender Studienpool: Männer mit Verdacht auf Osteoporose

Tabelle 87 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 2 Studien zur Untersuchung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose. Szulc 2005 wertete zwar auch nicht vertebrale Frakturen aus, aber nicht getrennt von den radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen. Da der Anteil der radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen aber 35 % beträgt, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt.

Tabelle 87: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studienpool (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz
Hongsdusit 2006	Hongsdusit N et al. Osteoporos Int 2006; 17(6): 872-877.	[396]
Szulc 2005	Szulc P et al. Osteoporos Int 2005; 16(10): 1184-1192	[123]
	Szulc P et al. Ann Rheum Dis 2008; 67(9): 1249-1255	[397]

Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Studiendesign und Studienpopulationen

Hongsdusit 2006 schloss Männer der Rancho Bernardo Study ein, die zwischen 1988 und 1992 eine DXA und zwischen 1992 und 1996 Röntgenaufnahmen der LWS erhalten hatten. Szulc 2005 schloss Männer der MINOS-Studie ein. In beide Studien wurden mittels bevölkerungsbezogener Rekrutierung ältere Männer eingeschlossen. Hongsdusit 2006 beschrieb keine sonstigen Selektionskriterien, Szulc 2005 legte ein Mindestalter von 51 Jahren fest. Bei Hongsdusit hatten 14,2 % bzw. 13 % der Probanden zu Studienbeginn einen T-Score von < -2,0 an der LWS bzw. Hüfte. Bei Szulc 2005 waren es 11,8 % bzw. 10,7 % an LWS bzw. Schenkelhals.

Hongsdusit 2006 ließ bezüglich des Referenztests die Angabe zum Referenzkollektiv vermissen. Szulc 2005 verwendete die Daten von jungen Männern aus der MINOS-Studie. Der Probandenfluss war nur bei Szulc 2005 nachvollziehbar beschrieben.

Tabelle 88: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studiencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studien-name	**Land / Zentren**	**Rekrutierung bzw. Setting der Studienpopulation (ggf. Rekrutierung der Ursprungskohorte)**	**Einge-schlossene Population**	**Einschluss-kriterien**[a]	**Ausschluss-kriterien**[a]	**Relevante Zielgrößen**[b, c]
Hongsdusit 2006	USA / monozentrisch	Teilgruppe der Rancho-Bernardo-Studie: Personen mit Knochendichtemessung zwischen 1988 und 1992 und mit Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule zwischen 1992 und 1996 (Rancho-Bernardo-Studie: weiße Bevölkerung, Mittel- / Oberschicht, gut gebildet)	ältere Männer, selbstständig lebend	n. g.	n. g.	vertebrale Frakturen
Szulc 2005	Frankreich / monozentrisch	französisches Forschungsinstitut für Gesundheitswissenschaften; bevölkerungsbezogene Stichprobe > 19 Jahre	ältere Männer	Alter: > 51 Jahre	n. g.	**inzidente vertebrale und nicht vertrebrale Frakturen**

a: Unter Ein- und Ausschlusskriterien werden alle Kriterien der Studien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien zählen: Krankheiten, die eine vollständige Studienteilnahme verhindern (z. B. durch vorzeitigen Tod), Auskunftsfähigkeit der Probanden, wohnhaft in der Nähe der Klinik während der Studiendauer
b: Als „primär“ deklarierte Zielgrößen in den Publikationen, hier in **Fett**druck.
c: Frakturendpunkte wurden so extrahiert, wie in den Studien benannt.

Tabelle 89: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)[a]

Studienname Publikationsname	**Population N**	**Alter in Jahren**[b]	**Personen mit Vorfrakturen N (%)**	**Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores**[c]**, ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. Osteoporose**[b]		**Knochenwirksame Behandlung**	**Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen)**[b, d]	**Beobachtungsdauer (Jahre)**
				Messort LWS	**Messort Schenkelhals**			
Hongsdusit 2006	402	70,0 (8,6)	n. g.	T-Score von < -2,0 14,2 %	T-Score von < -2,0 Hüfte: 13 %	Thiaziddiuretika: N = 58 (14,5 %) Kalzium: N = 60 (15 %)	BMI: 26,3 (3,3) Schilddrüsenmedikation: N = 20 (5 %) Rauchen: N = 35 (9 %)	4 (1,3-6,1)[e]
Szulc 2005	759[f]	65 (7)[g]	100 (13,8)[g]	T-Score < -2,0 90 (11,8)	T-Score < -2,0 81 (10,7)	orale Kortikosteroide N = 5 (0,7 %) inhalative Kortikosteroide N = 25 (3,4 %)[g]	Gewicht: 80 (3) kg[g] Größe: 169 (6) cm[g] Raucher: N = 93 (11,8 %)[h, g] rheumatoide Arthritis N = 10 (1,4 %)[g] M Parkinson N = 11 (1,5 %)[g]	7,5[g]
BMI = Bone mass index; n = Anzahl Ereignisse; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt								

a: Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargesteindex
b: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders vermerkt
c: Absolute Werte wurden nicht extrahiert, da keine Vergleichbarkeit gegeben ist.
d: BMI als kg/m^2 angegeben.
e: Angabe als Mittelwert und Spannweite in Klammern.
f: Mit verwertbaren Knochendichtemessungen und verwertbaren Frakturangaben
g Daten Szulc et al. 2008 [397] entnommen, bezogen auf die gesamte MINOS-Kohorte von 790 älteren Männern
h Absolute Zahl berechnet aus Prozentngabe in der Publikation

Tabelle 90: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte) (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname	**Messverfahren (Gerät)**	**Messorte**	**Referenzkollektiv**	**Qualitätssicherung, Präzision**
Hongsdusit 2006	DXA (Hologic QDR 1000)	DXA: LWS (L1-4) Gesamthüfte (großer Trochanter, Schenkelhals, Area intertrochanterica)	n. g.	tägliche Kalibrierung, Präzision innerhalb der Herstellervorgaben: < 1 % LWS < 1,5 % Gesamthüfte < 7 % ultradistales Handgelenk < 5 % Radius
Szulc 2005	DXA (Hologic QDR1500)	LWS (L2-L4) gesamte Hüfte Schenkelhals Trochanter	N = 263 junge Männer (19-50 Jahre) aus der MINOS-Kohorte	tägliche Kalibrierung mit LWS-Phantom; Variationskoeffizient 0,33 % 2x / Monat: Kalibrierung mit Hüftphantom; Lanzeitvariationskoeffizient Schenkelhals: 0,94 %, Trochanter: 0,86; Gesamthüfte: 0,53 2x / Monat: Kalibrierung mit menschlichem LWS-Präparat: Langzeitvariationskoeffizient 0,62 % (L2-L4)
DXA = Dual X-ray-Absorptiometrie; LWS = Lendenwirbelsäule; n. g. = nicht genannt				

Tabelle 91: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung:Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Probandenfluss[a] (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname **Publikationsname**	**$N_{Ursprungskohorte}$**	**$N_{Einschluss}$**[b]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Personen)**[c]
Hongsdusit 2006	n. g.[d]	n. g.	402	n. g.
Szulc 2005	1054[e]	791	759	keine zuverlässigen Frakturangaben (N = 32)
N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt				

a: Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargesteindex
b: Die für die vorliegende Bewertung relevante Population.
c: Bezieht sich auf Differenz zwischen NEinschluss und NAusgewertet.
d: Population der Rancho Bernardo Study. Dies ist eine laufende Kohortenstudie in den USA (seit 1972). Informationen aus http://www.nia.nih.gov/ResearchInformation/ScientificResources/StudyInfo.htm?id=114 (Zugriff: 19.06.2009).
e: Inklusive N = 263 junge Männer (19-50 Jahre) zur Generierung der Referenzwerte.

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Für die Ergebnisse von Hongsdusit 2006 wird ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Ausschlaggebend hierfür ist, dass die Beschreibung des Probandenflusses gänzlich fehlte, sodass der Einfluss auf das Verzerrungspotenzial unklar blieb. Außerdem wurden die DXA-Messungen in verschiedenen Zeitabständen zur Ergebniserhebung durchgeführt. Szulc 2005 konnte ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert werden.

Tabelle 92: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung:Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials[a] (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname Publikationsname	Vollständigkeit der Analysepopulation		Verblindung gegenüber der prognostischen Information[b]	Gleichartige Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)	Statistische Auswertung			Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
	Beschreibung fehlender Werte[c]	Keine Hinweise auf Verzerrung durch fehlende Werte[c]			Adäquates Verfahren	Adäquate Adjustierung	Modellcheck			
Hongsdusit 2006	unklar	nein[d]	unklar[e]	nein[f]	ja	ja	unklar[e]	ja	nein[g]	hoch[h]
Szulc 2005	ja	ja	unklar[e]	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargesteindex
b: Gilt bei objektiven Zielkriterien wie klinisch manifesten Frakturen und Mortalität nur für den Patienten. Bei subjektiven Zielkriterien, wie radiologisch bestätigte Wirbelkörperfrakturen auch für die Endpunkterhebung.
c: Differenz zwischen NEinschluss und NAusgewertet.
d: Angaben zum Probandenfluss fehlten, sodass dieses Kriterium nicht eingeschätzt werden konnte.
e: Keine Angabe (nicht beschrieben).
f: Gleichartig (Methodik) ja, in unterschiedlichen Zeitabständen zu den Ergebnismessungen (Mittelwert 4 Jahre, Spannweite 1,3-6,1 Jahre).
g: Unklar blieb, ob es eine prädefinierte Kohorte oder Gelegenheitsstichprobe war; keine Angaben zum Vorfrakturstatus.
h: Die fehlende Beschreibung des Probandenflusses ließ keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials aufgrund ausgeschlossener Personen zu. Darüber hinaus wurden die prognostischen Merkmale ungleich erhoben und die Beschreibung sowohl der Verblindung als auch des Modellchecks fehlte.

Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen

Tabelle 94 und Tabelle 95 zeigen die Ergebnisse zum Zusammenhang der Knochendichte und radiologisch nachweisbarer Wirbelkörperfrakturen.

Hongsdusit 2006 analysierte das Frakturrisiko durch Stratifizierung nach dem Knochendichtemesswert, Szulc 2005 hingegen bei einer Veränderung des Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten. Bei Szulc 2005 gingen sowohl nicht vertebrale als auch radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen in die Auswertung ein. Allerdings ist den Angaben der Publikation zu entnehmen, dass der Anteil dieser Wirbelkörperfrakturen bei 35 % lag. Somit können die Ergebnisse nicht für eine Aussage hinsichtlich klinisch manifester Frakturen herangezogen werden.

Hongsdusist 2006 zeigte für den Messort LWS ein statistisch signifikant erhöhtes Frakturrisiko für als osteoporotisch eingestufte Personen, allerdings mit breiten 95 %-Konfidenzintervallen. Für den Messort Gesamthüfte fiel das Ergebnis nicht statistisch signifikant aus. Bei Szulc 2005 waren die Ergebnisse an allen Messorten statistisch signifikant.

Tabelle 93: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Angaben zu Frakturmessungen für die Erhebung des Frakturrisikos bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung

Studienname **Publikationsname**	**Endpunktmessung / Frakturdefinition**
Szulc 2005	vertebrale und nicht vertebrale, osteoporosetypische Frakturen. Erfassung (nicht vertebrale Frakturen): Alle 18 Monate per Fragebogen (bei Verstorbenen: Informationen von Stellvertretern erhoben). Verifikation der Angaben nach Einwilligung durch Probanden (Stellvertreter) durch den Hausarzt. Vertebrale Frakturen: Nach 36 und 90 Monaten seitliche Röntgenaufnahmen der LWS. Auswertung nach McCloskey et al. 1993 [398]. Ausschluss: Hochtraumatische Frakturen, Frakturen der Zehen, der Finger und des Schädels.

Tabelle 94: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten[a]

Studienname Publikationsname	Beobachtungsdauer (Jahre)	Messort	Frakturtyp	Ausgewertete Personen N	Anzahl Personen mit Frakturereignis N	Effektschätzer [95 %- KI]
Szulc 2005	7,5[b]	SH	alle osteoporosetypischen Frakturen	759	74[c]	OR 1,43 [1,03; 1,98][d]
		LWS				OR 1,28 [1,11; 1,65][d]
		Trochanter				OR 1,73 [1,25; 2,38][d]
		Gesamthüfte				OR 1,64 [1,19; 2,25][d]

KI = Konfidenzintervall; LWS = Lendenwirbelsäule; N = Anzahl Personen; OR = Odds Ratio; SH = Schenkelhals

a: Sofern Ergebnisse der Veränderung der Knochendichte nach oben berichtet wurden, wurde dies in Fußnoten vermerkt. Für die Daten aus Studien, denen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Untersuchungen jeweils voneinander abweichende Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Männer zugrunde lagen, werden die Angaben der Publikationen gesondert dargesteindex
b: Berechnet aus Angabe 90 Monate.
c: 27 von 77 Frakturen waren radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen.
d: Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Alter, Körpergewicht, Interaktion von Alter und Körpergewicht, Vorfrakturen.

Tabelle 95: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert

Studienname	Endpunkt-messung / Fraktur-definition	Erhebungs-zeitraum (Jahre)	Strata	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer OR [95 %-KI]
Hongs-dusit 2006	Röntgen LWS und BWS Qualitativer und semiquantitatives Einstufungs-schema für vertebrale Deformitäten[a]	4 (1,3-6,1)[b]	**LWS**			
			nach NOF: keine Osteoporose	345 (85,8)[c]	n. g.	OR 1,0 (Referenz)
			nach NOF: Osteoporose	57 (14,2)[c]	n. g.	OR 3,81 [1,52; 9,57][d]
			BMD in oberen 4 Quintilen	322 (80)[c]	n. g.	1,0 (Referenz)
			BMD in niedrigster Quintile	80 (20)[c]	n g.	OR 2,53 [1,03; 6,19][d]
			Gesamthüfte			
			nach NOF: keine Osteoporose	350 (87,0)[c]	n. g.	OR 1,0 (Referenz)
			nach NOF: Osteoporose	53 (13,0)[c]	n. g.	OR 1,72 [0,59; 4,98][d]
			BMD in oberen 4 Quintilen	322 (80)[c]	n. g.	OR 1,0 (Referenz)
			BMD in niedrigster Quintile	80 (20)[c]	n g.	OR 1,53 [0,59; 4,00][d]

BMD = Bone Mineral Denstiy; BWS = Beckenwirbelsäule; KI = Konfidenzintervall; LWS = Lenden-wirbelsäule; N = Anzahl Personen; n = Anzahl Ereignisse; n. g. = nicht genannt; NOF = National Osteoporosis Foundation; OR = Odds Ratio

a: Nach Genant et al. 1993 [394].
b: Angabe als Mittelwert und Spannweite in Klammern.
c: Eigene Berechnung: absolute Zahlen aus Prozentangaben
d: Logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Alter, BMI, körperliche Aktivität, Raucherstatus, Alkoholgebrauch, Kalziumsupplementation, Thiazid- und Schilddrüsenmedikation.

Resultierender Studienpool: Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

Tabelle 96 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 4 Studien zur Untersuchung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen bei Frauen und Männern mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose.

Tabelle 96: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studienpool[a] (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname[b]	Zugeordnete Referenz	Referenz
Zustand nach Organtransplantation		
Leidig-Bruckner 2001	Leidig-Bruckner G et al. Lancet 2001; 357(9253): 342-347.	[399]
Sambrook 1994[c]	Sambrook PN et al. J Heart Lung Transplant 1994; 13(1 pt 1): 116-120.	[400]
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose		
Healey 1996	Healey JH et al. Calcif Tissue Int 1996; 58(2): 73-80.	[401]
Sarkoidose		
Heijckmann 2008	Heijckmann AC et al. Osteoporos Int 2008; 19(6): 839-847 Heijckmann AC et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2007; 24(1): 51-58	[402] [403]

a: Studien, die ausschließlich Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen berichten, werden am Ende der Tabelle dargestellt.
b: Die Ordnung der Studien erfolgt nach auslösender Grunderkrankung bzw. Kondition.
c: Aus der für die Auswertung relevanten Population wurden mehr als 30 % ausgeschlossen. Daher werden die Ergebnisse nicht dargestellt und gehen somit nicht in die Auswertung ein

Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

Studiendesign und Studienpopulationen

Nur Healey 1996 berichtete den Anteil kaukasischstämmiger Personen. Da die anderen Studien aber alle in westlichen Ländern durchgeführt wurden und es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass weniger als 80 % Kaukasier waren, wurden diese Studien in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Zwei der Studien schlossen transplantierte Frauen und Männer ein: Während Leidig-Bruckner 2001 sowohl Personen nach Herz- als auch nach Lebertransplantation einschloss, untersuchte Sambrook 1994 Frauen und Männer nach Herztransplantation. Eine Studie untersuchte Frauen und Männer mit Glukokortikoidtherapie (Healey 1996) und eine weitere Studie (Heijckmann 2008) mit Sarkoidose. Die mittleren Beobachtungsdauern variierten zwischen einem und 4 Jahren. Sofern angegeben waren die Studien monozentrisch angelegt und wurden in Deutschland, in den Niederlanden, in den USA und in Australien durchgeführt.

Auch hier waren die Ein- und Ausschlusskriterien eher knapp beschrieben. Die Personen waren bei Healey 1996 durchschnittlich fast 72 Jahre alt. Die Patientinnen und Patienten bei Sambrook 1994 waren mit durchschnittlich fast 48 Jahren nur geringfügig älter als die Herztransplantationspatienten bzw. -patientinnen bei Leidig-Bruckner 2001 (fast 44 bzw. 47 Jahre) bzw. die Frauen und Männer in Heijckmann 2008 mit 43 Jahren im Median. Informationen zur Beschreibung der Qualitätssicherung lieferten alle Studien außer Sambrook 1994. Angabe zum für die Ableitung von relativen Messgrößen notwendigen Referenzkollektiv fehlten nur bei Healey 1996.

Angaben zur Knochenausgangsdichte wurden ausschließlich von Leidig-Bruckner 2001 berichtet. So lag der Anteil der als osteoporotisch eingestuften Personen bei den Patientinnen und Patienten nach Herztransplantation bei 45 % (Frauen) und 6 % (Männer) bzw. der Anteil der als osteopenisch eingestuften Personen bei 27 % (Frauen) und 35 % (Männer). Bei den Probanden nach Lebertransplantation lagen die Anteile bei 55 % und 16 % bzw. bei 21 % und 32 %.

Leidig-Bruckner 2001 schloss weitaus am meisten Personen ein (N = 346), die sich auf die beiden Transplantationsgruppen aufteilten. Die Zahlen der anderen 3 Studien lagen zwischen 23 und 66.

Im Folgenden werden die Studien kurz beschrieben:

Leidig-Bruckner 2001 untersuchte Personen nach Herz- bzw. Lebertransplantation, wobei der Zeitraum nicht beschrieben war. Auch fehlte die Beschreibung, wann genau vor der Transplantation die Knochendichtemessungen erfolgt waren.

Sambrook 1994 schloss 25 von 318 Frauen und Männern ein, die zwischen 1984 und 1993 eine Lungentransplantation erhalten hatten. Sowohl die Auswahl als auch die Begründung für die Auswahl der 25 Personen wurde nicht näher beschrieben, nur dass diese Frauen und Männer eine Knochendichtemessung per DXA erhalten hatten. Die erste Knochendichtemessung wurde innerhalb von 2 Wochen nach der Transplantation durchgeführt.

Healey 1996 war eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie, die die Wirksamkeit von Kalzitonin versus Placebo bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose untersuchte. Der Zeitpunkt der Rekrutierung wurde nicht beschrieben. Es wurden 48 Personen in die Studie eingeschlossen (Kalzitonin: N = 25, Placebo: N = 23). Für den vorliegenden Bericht werden ausschließlich die Daten der Personen des Placeboarms extrahiert.

Heijckmann 2008 ging eine Querschnittstudie mit 124 Teilnehmern und Teilnehmerinnen voraus, um die Knochendichte von Personen mit Sarkiodose mit der von gesunden Personen zu vergleichen. Es sei festgestellt worden, dass auch Sarkoidosepatienten und -patientinnen eine normale Knochendichte haben. Allerdings wurden im Serum der Patienten erhöhte Werte für Knochenresorptions- und Knochenformationsparameter gefunden, die auf aktive Knochenumbauprozesse schließen lassen. Vor diesem Hintergrund sollte mit der vorliegend eingeschlossenen Arbeit untersucht werden, ob 4 Jahre nach der ersten Knochendichtemessung das Risiko für vertebrale Deformierungen erhöht war. Von den 124 Personen willigten 66 Personen ein. Die anderen Personen, die nicht einwilligten, hatten weder zwischenzeitlich eine vertebrale Fraktur erlitten noch waren sie aufgrund einer Behinderung immobil.

Tabelle 97: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studien-name	Land / Zentren	Rekrutierung bzw. Setting der Studienpopulation	Eingeschlossene Population	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[a]	Relevante Zielgrößen
Zustand nach Organtransplantation						
Leidig-Bruckner 2001	Deutsch-land / mono-zentrisch	Universitätsklinik	Frauen / Männer nach Herz- oder Leber-transplantation	Alter: ≥ 20 Jahre Überlebensdauer mind. 3 Monate nach Transplantation	n. g.	Nicht vertebrale Frakturen[b] Wirbelkörper-frakturen
Sam-brook 1994	Australien / mono-zentrisch	Krankenhaus	Frauen / Männer nach Herz-transplantation	Befunde zu Knochenstoff-wechselparametern	n. g.	Wirbelkörper-frakturen
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose						
Healey 1996	USA / n. g.	n. g.	Frauen / Männer[c]	aktuell diagnostizierte Polymyalgia rheumatica, Arteriitis temporalis oder andere Vaskulitiden	Bösartige Tumorerkrankung, Morbus Cushing, Hyperparathyro-idismus, Urolithiasis, Osteomalazie, Kortikosteroidtherapie innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn, Hormonersatztherapie, Progesteron, Testosteron, Sodiumfluoride, Bisphosphonat, Kalzitonin, Antimetabolite, immunsuppressive Medikamente, Vitamin D	Wirbelkörper-frakturen
Sarkoidose						
Heijck-mann 2008	Nieder-lande / mono-zentrisch	Sarkoidoseambulanz (Teilnehmer / -innen einer vorangegangenen Querschnittsstudie [Response 82 %])	Frauen / Männer mit Sarkoidose	Krankheitsdauer > 1 Jahr	Den Knochenstoffwechsel beeinflussende Erkrankungen und Medikationen	Vertebrale Deformitäten[d]
n. g. = nicht genannt						

(Fortsetzung)

Tabelle 97: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) (Fortsetzung)

a: Unter Ein- und Ausschlusskriterien werden alle Kriterien der Studien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültigen / selbsterklärenden Kriterien zählen: Krankheiten, die eine vollständige Studienteilnahme verhindern (z. B. vorzeitiger Tod), Auskunftsfähigkeit der Probanden, wohnhaft in der Nähe der Klinik während der Studiendauer.
b: Für dieses Zielkriterium wurden allerdings keine für die vorliegende Bewertung relevanten Ergebnisse berichtet.
c: Die Population umfasst eine Interventionsgruppe (Verabreichung von Kalzitonin + Kalziumkarbonat + Vitamin D, N = 25) und eine Kontrollgruppe (Placebo + Kalziumkarbonat + Vitamin D, N = 23). Die extrahierten Daten beziehen sich ausschließlich auf die Kontrollgruppe.
d: Erfasst durch Morphometric X-ray Absorptiometry (MXA). Deformität: Höhenreduktion einer Wirbelkörperkante um > 20 %. Einteilung nach Genant 1993 [394].

Tabelle 98: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studien-name	Popula-tion N	Alter in Jahren[a]	Personen mit Vor-frakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores, ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. -porose[a]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risiko-marker (für osteo-porosetypische Frakturen)[a, b]	Beobach-tungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Zustand nach Organtransplantation								
Leidig-Bruckner 2001	235	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Glukokortikoid-therapie: N = 235	4
	Herztransplantationspatientinnen und -patienten							
	w = 17	50,4 (10,2)	0	T-Score: -1,94 (1,28) Osteoporose: 5 (45) Osteopenie: 3 (27) normale BMD: 3 (27)	n. g.	n. g.	s. o.	3,7 (1,9)[c]
	m = 88	51,6 (9,3)	5 (6)	T-Score: -0,47 (1,4) Osteoporose: 3 (6) Osteopenie: 18 (35) normale BMD: 30 (59)	n. g.	n. g.	s. o.	s. o.
	Lebertransplantationspatientinnen und -patienten[d]							
	w = 55	46,6 (11,3)	5 (9)	T-Score: -2,17 (1,94) Osteoporose: 18 (55) Osteopenie: 7 (21) normale BMD: 8 (24)	n. g.	n. g.	s. o.	3,3 (2,2)[e]

(Fortsetzung)

Tabelle 98: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) (Fortsetzung)

Studien-name	Popula-tion N	Alter in Jahren[a]	Personen mit Vor-frakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores, ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. -porose[a]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risiko-marker (für osteo-porosetypische Frakturen)[a, b]	Beobach-tungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)								
Leidig-Bruckner 2001 (Fort-setzung)	m = 75	43,7 (10,5)	4 (5)	T-Score: -0,79 (1,65) Osteoporose: 6 (16) Osteopenie: 12 (32) normale BMD: 19 (51)	n. g.	n. g.	s. o.	s. o.
Sambrook 1994	25 m = 21 w = 4	47,6 (12,8)	n g.	n. g.	n. g.	5[f]	Glukokortikoid-therapie: N = 25	1
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose								
Healey 1996	23[g] w= 20 m = 3	71,7 (8,4)	3 (13)	n. g.	n. g.	n. g.	Glukokortikoid-therapie[h]: N = 23	2

(Fortsetzung)

Tabelle 98: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) (Fortsetzung)

Studien-name	Popula-tion N	Alter in Jahren[a]	Personen mit Vor-frakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores, ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. -porose[a]		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risiko-marker (für osteo-porosetypische Frakturen)[a, b]	Beobach-tungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Sarkoidose								
Heijckmann 2008	66[i] w = 33 m = 33	43 (20-66)[j]	13 (20)	n. g.	wurde nicht gemessen	Glukokortikoide früher N = 14 (21 %) Glukokortikoide aktuell N = 21 (32 %)	niedriges Körpergewicht (< 60 kg): N = 8 (12 %) Rauchen: N = 7 (11 %) mütterl. Hüftfraktur: N = 6 (9 %)	4

BMD = Bone Mineral Density; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; SE = Standardfehler; w = weiblich; m = männlich; - = keine Messung erfolgt

a: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
b: Gewicht in kg, BMI in kg/m^2.
c: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.
d: Von den für die Auswertung relevanten Populationen wurden mehr als 30 % ausgeschlossen (siehe Tabelle zum Probandenfluss). Daher werden die Ergebnisse nicht dargestellt und gehen somit nicht in die Auswertung ein.
e Eigene Berechnung aus Angaben der Publikation.
f: Diese wurden nicht in die Analysen einbezogen
g: Hier wurde nur der Placeboarm eines RCT betrachtet (siehe auch Fußnoten Tabelle 62).
h: Kumulative Dosis, 1. Studienjahr: 3353 mg.
i: Von 124 aus der Querschnittstudie 2002
j: Angabe als Median und Spannweite in Klammern.

Tabelle 99: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte) (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname	Messverfahren (Gerät)	Messorte	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision
Zustand nach Organtransplantation				
Leidig-Bruckner 2001	DXA (LWS, Hologic QDR1000 und Lunar DPXL)	LWS	junge, gesunde Probanden	Kreuzkalibrierung zwischen Geräten mit dem „European Spine Phantom“
Sambrook 1994	DXA (Lunar DPXL)	LWS (L2-L4) Ganzkörper	junge, gesunde Personen	n. g.
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose				
Healey 1996	DXA (Lunar DPX-L)	LWS (L2-L4) rechter Schenkelhals	n. g.	mittlerer Variationskoeffizient: Wirbelsäule 1,29 %, Schenkelhals 2,55 %
Sarkoidose				
Heijckmann 2008	DXA, Hologic QDR 4500	Hüfte	NHANES III	Durchführung nach Standardprotokoll
DXA = Dual X-ray-Absorptiometrie; LWS = Lendenwirbelsäule; n. g. = nicht genannt				

Tabelle 100: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Probandenfluss (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname	**$N_{Ursprungskohorte}$**	**$N_{Einschluss}$**[a]	**$N_{Ausgewertet}$**	**Ausschlussgründe (Anzahl Gründe)**[b]
Zustand nach Organtransplantation				
Leidig-Bruckner 2001	trifft nicht zu[c]	346 (143 / 203)[d]	235 (105 / 130)[d]	Postoperative Mortalität[e] (N = 75; [25 / 50[d]]) Unklarer Frakturstatus[fg] (N = 17; [N = 3 / 14[d]]) Röntgenfolgeaufnahmen fehlend (N = 19; [N = 10 / 9[d]])
Sambrook 1994	318	25[g]	13[h]	Postoperative Mortalität[i] (N = 1) Behandlung mit Kalzitonin (N = 5) Keine Nachverfolgung möglich (N = 6)
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose				
Healey 1996	trifft nicht zu[e]	23[j]	21[j]	aktiver Ausschluss[k] (N = 2)
Sarkoidose				
Heijckmann 2008	N= 124	N= 66[l]	N= 66	trifft nicht zu
N = Anzahl Personen				

a: Die für die vorliegende Bewertung relevante Population.
b: Bezieht sich auf die Differenz von $N_{Einschluss}$ und $N_{Ausgewertet}$.
c: Da die eingeschlossene Population nicht aus einer größeren Kohorte stammt.
d: Darstellung: Herztransplantationspatientinnen und -patienten / Lebertransplantationspatientinnen und -patienten.
e: Nach 3 Monaten.
f: Vor der Transplantation.
g: Von den 318 Personen nach Herztransplantation erhielten 25 Personen eine Knochendichtemessung, die dann hinsichtlich eines Frakturereignisses beobachtet wurden. Der Grund für die Auswahl blieb unklar.
h: Dateninkonsistenz mit dem Textfluss der Publikation, hier werden N = 15 berichtet.
i: Innerhalb der ersten 12 Monate bis zur ersten Messung.
j: Datenextraktionen entsprechend der vorliegenden Fragestellung ausschließlich für die Placebogruppe vorgenommen.
k: Gründe nicht eindeutig der Interventions- oder Placebogruppe zuzuordnen: N = 4: Komplikationen der Grunderkrankung, N = 2: verstorben, N = 2: andere Gründe.
l: Personen, die der Folgestudie zustimmten.

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Alle Ergebnisse, die hier ergänzend dargestellt werden, weisen bis auf Heijckmann 2008 ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Tabelle 66). Auch hier lag es meist an einer Ausfallrate von mehr als 20 % (Leidig-Bruckner 2001 [sowohl Herz- als auch Lebertransplantation], Sambrook 1994). Die Rate betrug bei Leidig-Bruckner 2001 für Personen nach Lebertransplantation und bei Sambrook 1994 sogar mehr als 30 %, weshalb auch diese Ergebnisse im vorliegenden Bericht jeweils nicht dargestellt werden. Bei Healey 1996 führte die unklare Adjustierung zu hohem Verzerrungspotenzial.

Bei Leidig-Bruckner 2001 kam außerdem hinzu, dass unklar blieb, wann die DXA genau durchgeführt wurde und auch Anhaltspunkte für auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorlagen. Bei Sambrook 1994 fehlte eine Adjustierung für weitere Frakturrisikofaktoren.

Tabelle 101: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname	Vollständigkeit der Analysepopulation		Verblindung gegenüber der prognostischen Information[a]	Gleichartige Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)	Statistische Auswertung			Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial
	Beschreibung fehlender Werte	Keine Hinweise auf Verzerrung durch fehlende Werte			Adäquates Verfahren	Adäquate Adjustierung	Modellcheck			
Zustand nach Organtransplantation										
Leidig-Bruckner 2001	ja	nein[b]	unklar[c, d]	unklar[e]	ja	ja	unklar[c]	unklar[f]	ja	hoch[b]
Sambrook 1994	ja[g]	nein[h]	unklar[c, d]	ja	nein[i]	nein	entfällt[j]	ja	nein[k]	hoch[h]
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose										
Healey 1996	nein[l]	ja	unklar[c]	ja	ja	unklar	unklar[c]	ja	ja	hoch[m]
Sarkoidose										
Heijckmann 2008	ja	ja	unklar[n]	ja	ja	ja	unklar[c]	ja	ja	niedrig

a: Gilt bei objektiven Zielkriterien, wie klinisch manifeste Frakturen und Mortalität nur für den Patienten. Bei subjektiven Zielkriterien, wie ausschließlich radiologisch bestätigte Wirbelkörperfrakturen auch für die Endpunkterhebung.
b: Ausfallrate: Herzpatienten > 20 %; Leberpatienten > 30 % (Ergebnisse für Leberpatienten werden daher nicht dargestellt, siehe Abschnitt 4.4.2)
c: Keine Angaben (nicht beschrieben).
d: Für die Endpunkterhebung vermutlich eher „nein“, weil die Studie aus der klinischen Versorgung heraus durchgeführt wurde.
e: Keine Angabe darüber, wann die Knochendichtemessungen vor Transplantation erfolgten.
f: Ergebnisdarstellung für die beiden Transplantationsgruppen der nach Knochendichtemesswert stratifizierten Auswertung erfolgte für verschiedene Trennwerte (Herztransplantation: T-Score -1, Lebertransplantation: T-Score -2,5). Es blieb unklar, ob dies selektiv erfolgte.
g: Geht man von 13 ausgewerteten Personen aus, dann sind alle Ausschlussgründe berichtet.
h: Ausfallrate betrug mehr als 30 % (Ergebnisse werden daher nicht dargestellt, siehe Abschnitt 4.4.2).
i: Keine berichtsrelevante Auswertung durchgeführt.

(Fortsetzung)

Tabelle 101: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) (Fortsetzung)

j: Es wurde kein Modell eingesetzt.
k: Von den 318 Personen nach Herztransplantation erhielten 25 Personen eine Knochendichtemessung, die dann hinsichtlich eines Frakturereignisses beobachtet wurden. Der Grund für die Auswahl blieb unklar. Zudem bestand eine Inkonsistenz die Anzahl der ausgewerteten Personen betreffend (es handelte sich um 2 Patienten [8 %]).
l: Von 23 Patienten in der Placebogruppe des RCT gingen 21 (91,3%) in die Auswertung ein, die beiden Ausschlussgründe waren nicht zuzuordnen.
m: Adjustierung nicht beschrieben.
n Verblindung der Patienten unklar; die Zielvariablen wurden allerdings verblindet erhoben.

Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen

In Tabelle 102 und Tabelle 103 sind die Daten der Studien, die nur Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen berichteten, dargestellt. Die Ergebnisse von Leidig-Bruckner 2001 zu den Personen nach Lebertransplantation und jene von Sambrook 1994 werden im Folgenden nicht dargestellt, da die Ausfallrate jeweils bei über 30 % lag. Sambrook 1994 war die einzige Studie, die Ergebnisse zum Unterschied der Knochendichteausgangswerte bei Personen mit Frakturen gegenüber Personen ohne Frakturen berichtete, daher entfällt die entsprechende Tabelle ganz.

Somit liegen Ergebnisse zu Personen nach Herztransplantation (Leidig-Bruckner 2001), Personen mit Glukokortikoidtherapie (Healey 1996) und Personen mit Sarkoidose (Heijckmann 2008) vor.

Leidig-Bruckner 2001 berichtete ein statistisch signifikant erhöhtes Frakturrisiko bei Abnahme der Knochendichte an der LWS um eine Standardabweichung. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei einer nach Knochendichte stratifizierten Auswertung sowohl für Personen mit Osteoporose als auch für Personen mit Osteopenie. Die Ergebnisse wiesen jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Healey 1996 beschrieb bei hohem Verzerrungspotenzial ein nicht statistisch signifikant erhöhtes Frakturrisiko bei Veränderung der Knochendichte an der LWS um eine Standardabweichung.

Heijckmann 2008 dokumentierte ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,04$). Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des OR lag zwar bei 1,0, was aber auf Rundungsungenauigkeit beruht .

Tabelle 102: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten

Studienname	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Beobachtungsdauer (Jahre)	Messort	Frakturtyp	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer [95 %-KI] / p-Wert
Zustand nach Organtransplantation							
Leidig-Bruckner 2001[a]	qualitative und semiquantitative Beurteilung: Verminderung der WK-Höhe um ≥ 4 mm im Vergleich zur Prätransplantations-aufnahme	4	LWS	radiologisch nachgewiesene WK-Frakturen	herz-transplantiert: 62 lebertransplantiert: entfällt[c]	n g.	1,97 [1,2; 3,2][b]
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose							
Healey 1996	Röntgen: LWS lateral und anteroposterior im Stand und BWS (L2 und T8 / n. g.)	2	LWS	radiologisch nachgewiesene WK-Frakturen	21	3	p = 0,06[d]
Sarkoidose							
Heijck-mann 2008	Morphometric X-ray Absorptio-metry (MXA). Deformität: Höhenreduktion einer Wirbelkörper-kante um > 20 %	4	Hüfte	Vertebrale Deformitäten	66	36[e]	OR 2,5 [1,0; 5,9][f] p = 0,04

BWS = Beckenwirbelsäule; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Personen ; n = Anzahl Ereignisse; n. g. = nicht genannt; p = p-Wert; WK = Wirbelkörper

a: Auswertungen beziehen sich auf die Subgruppe, für die Baseline Knochendichtemessungen zur Verfügung standen.
b: Multivariate Analyse: adjustiert für Alter, Geschlecht, Vorfrakturen, Grunderkrankung, kumulative Steroiddosis.
c: Angaben nicht dargestellt, da die Ausfallrate über 30 % betrug (siehe Abschnitt 4.4.2).
d: Aussagen bezogen auf gepoolte Gruppen des RCT (N = 40 auswertbare von 48 randomisierten Probanden), da keine Unterschiede in der Knochendichte und keine Unterschiede in den Frakturraten. Laut Autoren: „Lower baseline lumbar spine DXA was a borderline statistically significant predictor of incident fracture“.
e: Bei 21 Personen.
f: Multifaktorielle Analyse; adjustiert nach univariat signifikanten Faktoren („Mutter mit Hüftfraktur“), Alter und Geschlecht nicht statistisch signifikant.

Tabelle 103: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert

Studienname	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Beobachtungsdauer (Jahre)	Strata	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer [95 %-KI]
Zustand nach Organtransplantation						
Leidig-Bruckner 2001[a]	qualitative und semiquantitative Beurteilung: Verminderung der WK-Höhe um ≥ 4 mm im Vergleich zur Prätransplantationsaufnahme	4	herztransplantierte Patientinnen und -patienten			
			T-Score > -1	33 (53[b])	n. g.	HR 1,0 (Referenz)
			T-Score < -1	29 (47[b])	n. g.	HR 3,1 [1,1; 8,8]
			lebertransplantierte Patientinnen und -patienten: entfällt[c]			

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Personen; n = Anzahl Ereignisse; n. g. = nicht genannt; WK = Wirbelkörper

a: Auswertungen beziehen sich auf die Subgruppe, für die Baseline-Knochendichtemessungen zur Verfügung standen.
b: Eigene Berechnung.
c: Angaben nicht dargestellt, da die Ausfallrate > 30 % war (siehe Abschnitt 4.4.2).

Anhang F – Suchstrategien

Erstrecherche und erste Nachrecherche

Teilziel 1: Therapie

1.) The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Studies (CDMS)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Recherchezeitraum: unbegrenzt
Datum der letzten Recherche: 06.06.2008

ID	Suchformulierung
#1	OSTEOPOROSIS explode all trees
#2	(osteopose* OR osteoporosis OR osteoporotic)
#3	(osteoporos* OR osteoporosis OR osteoporot* OR osteopeni* OR osteopathy OR osteopathies OR osteodystrophy OR osteodystrophia* OR bone loss OR (reduction OR reduced OR loss) NEAR bone mass):ti
#4	(low NEAR bone mass):ti
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	OSTEOPOROSIS explode all trees with qualifiers: dh,dt,rh,th
#7	RENAL OSTEODYSTROPHY explode all trees with qualifiers: dh,dt,rh,th
#8	(therapy OR therapies OR intervention* OR treated OR treatment OR treating OR management OR drug OR drugs OR pharmaceutic*):ti
#9	(#6 OR #7) AND #8
#10	BONE DENSITY CONSERVATION AGENTS explode all trees
#11	(alendronate OR calcifediol OR calcitonin OR calcitriol OR calcium, dietary OR cholecalciferol OR clodronic acid OR dihydrotachysterol OR dihydroxycholecalciferols OR diphosphonates OR ergocalciferols OR etidronic acid OR hydroxycholecalciferols OR raloxifene OR tamoxifen OR teriparatide OR toremifene OR vitamin d):ti
#12	ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS explode all trees
#13	(estrogen receptor modulator* OR estrogen antagonist* OR centchroman OR clomiphene OR danazol OR ethamoxytriphetol OR fadrozole OR nafoxidine OR nitromifene OR raloxifene OR tamoxifen OR toremifene):ti
#14	TESTOSTERONE explode all trees
#15	PROGESTINS explode all trees
#16	ANABOLIC AGENTS explode all trees

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
#17	(strontium OR fluoride OR gestagen OR estrogen* OR progestins OR antiestrogen* OR testosterone OR anabolic agent OR teriparatide OR calcium derivative):ti
#18	CALCIUM COMPOUNDS explode all trees
#19	(bisphosphon* OR alendron* OR clodron* OR etidron* OR ibandron* OR incadron* OR medron* OR minodron* OR neridron* OR olpadron* OR pamidron* OR risedron* OR tiludron* OR zoledron*):ti
#20	(estrogen OR clomiphen* OR danazol* OR fadrozol* OR nafoxidin* OR nitromifen* OR raloxifen* OR tamoxifen* OR toremifen*):ti
#21	(strontium ranelat* OR fluorid* OR testosterone OR nandrolon* OR etiocholanolon* OR dihydrotestosterone OR dehydroepiandrosteron* OR androsteron* OR androstene* OR androstane OR gestagen* OR progestin* OR antiestrogen* OR testosteron* OR anabolic agent* OR teriparatid* OR calcium):ti
#22	(calcitonin* OR procalcitonin* OR salcatonin* OR hydroxyvitamin d OR dihydroxyvitamin d OR dihydrotachysterol OR dihydroxycholecalciferol* OR hydroxycholecalciferol* OR calcitriol* OR calcifediol OR vitamin d OR cholecalciferol* OR ergocalciferol*):ti
#23	(parathormone* OR parathyroid hormone* OR osteoanabolic agent* OR antiresorptiv* OR strontium):ti
#24	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
#25	EXERCISE MOVEMENT TECHNIQUES explode all trees
#26	EXERCISE THERAPY explode all trees
#27	MUSCULOSKELETAL MANIPULATIONS explode all trees
#28	KINESIOLOGY, APPLIED explode all trees
#29	MYOFUNCTIONAL THERAPY explode all trees
#30	OCCUPATIONAL THERAPY explode all trees
#31	SPORTS explode all trees
#32	PHYSICAL FITNESS explode all trees
#33	(sport* OR walk* OR swim* OR physical activit* OR fitness OR physiotherap* OR kinesiotherap* OR exercise* OR movement OR muscle training* OR pilates* OR tai chi OR yoga OR rehabilitation* OR funtional training* OR muscle stretch* OR physical train*):ti
#34	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
#35	(low in phosphate* OR low-phosphate OR phosphate intake OR phosphate diet OR rich in calcium* OR rich calcium OR diet OR diets OR dietary OR food OR foods OR nutrition* OR high in calcium OR calcium diet OR high calcium):ti
#36	DIET THERAPY explode all trees
#37	(bewegung* OR sport* OR krankengymnastik* OR schwimm* OR wandern* OR korperliche* OR koerperliche* OR muskelkraft OR koordination* OR training OR phosphatarm OR phosphatreduziert* OR calciumreich*):ti
#38	#35 OR #36 OR #37
#39	(#9 OR #24 OR #34 OR #38) AND #5
#40	#39, from 2007 to 2008
#41	#39 with new in record status
#42	#40 OR #41

2.) BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@Ovid, MEDLINE (OVID)[8]*

- BIOSIS: 1987-2008
- CINAHL: 1982-2008
- EMBASE: 1988-2008
- Journals@Ovid 2008
- MEDLINE: 1950-2008

Recherchezeitraum: 1990-2008 (soweit in den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 31.05.2008

ID	Suchformulierung
1	exp OSTEOPOROSIS/ OR exp CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/ OR exp IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/ OR exp INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/ OR exp POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS/ OR exp POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/ OR exp PRIMARY OSTEOPOROSIS/ OR exp SECONDARY OSTEOPOROSIS/ OR exp SENILE OSTEOPOROSIS/
2	exp OSTEOPOROSIS/ OR exp OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL/ OR exp RENAL OSTEODYSTROPHY/
3	exp OSTEOPENIA/
4	(osteopose$ OR osteoporosis OR osteoporotic$).cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq,oh.
5	(osteoporos OR osteoporosis).bt. OR osteoporose.bo. OR osteoporosis.cb. OR osteoporose.bt. OR osteoporosis.la. OR osteoporosis.lb. OR osteoporosis.lc. OR osteoporosis.mi.
6	osteoporotic.bt. OR osteoporotic.la. OR osteoporotic.lb. OR osteoporotic.lc. OR osteoporotic.mi.
7	(osteoporose$ OR osteoporosis OR osteoporot$ OR osteopeni$ OR osteopathy OR osteopathies OR osteodystrophy OR osteodystrophia$ OR bone loss OR ((reduction OR reduced OR loss) adj5 bone mass) OR (low adj2 bone mass)).m_titl.
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
9	exp OSTEOPOROSIS/dh, dt, rh, th
10	exp RENAL OSTEODYSTROPHY/dm, dt, th
11	exp RENAL OSTEODYSTROPHY/dh, rh
12	exp OSTEOPOROSIS/dm
13	exp OSTEOPENIA/dm, rh, dt, th
14	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13
15	8 AND (therapy OR therapies OR intervention$ OR treated OR treatment OR treating OR management OR drug OR drugs OR pharmaceutic$).ti.
16	exp BISPHOSPHONIC ACID DERIVATIVE/ OR exp ALENDRONIC ACID/ OR exp CLODRONIC ACID/ OR ETIDRONIC ACID/ OR IBANDRONIC ACID/ OR INCADRONIC ACID/ OR MEDRONIC ACID/ OR MINODRONIC ACID/ OR NERIDRONIC ACID/ OR OLPADRONIC ACID/ OR PAMIDRONIC ACID/ OR "2 (2 PYRIDYL) 1,1 ETHANEBISPHOSPHONIC ACID"/ OR RISEDRONIC ACID/ OR TILUDRONIC ACID/ OR ZOLEDRONIC ACID/

(Fortsetzung)

[8] In der Nachrecherche wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen.

ID	Suchformulierung
17	exp BONE DENSITY CONSERVATION AGENTS/
18	exp ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS/ OR exp ESTROGEN ANTAGONISTS/ OR exp CENTCHROMAN/ OR exp CLOMIPHENE/ OR exp DANAZOL/ OR exp ETHAMOXYTRIPHETOL/ OR exp FADROZOLE/ OR exp NAFOXIDINE/ OR exp NITROMIFENE/ OR exp RALOXIFENE/ OR exp TAMOXIFEN/ OR exp TOREMIFENE/
19	exp STRONTIUM RANELATE/ OR exp FLUORIDE/ OR exp TESTOSTERONE/ OR exp ESTROGEN/ OR exp GESTAGEN/ OR exp ESTROGENS/ OR PROGESTINS/ OR exp ANTIESTROGEN/ OR exp TESTOSTERONE CONGENERS/AE, TU OR exp ANABOLIC AGENT/ OR exp TERIPARATIDE/ OR exp CALCIUM DERIVATIVE/
20	exp CALCIUM COMPOUNDS/ OR exp CALCIUM CARBONATE/ OR exp CALCIUM CHLORIDE/ OR exp CALCIUM CITRATE/ OR exp CALCIUM, DIETARY/ OR exp CALCIUM FLUORIDE/ OR exp CALCIUM HYDROXIDE/ OR exp CALCIUM PHOSPHATES/ OR exp CALCIUM SULFATE/
21	exp PARATHYROID GLAND HORMONE/ OR exp CALCITONIN/ OR exp CALCITONIN DERIVATIVE/ OR "PARATHYROID HORMONE[1-34]"/ OR exp PROCALCITONIN/ OR exp SALCATONIN/ OR exp VITAMIN D/ OR exp CHOLECALCIFEROL/ OR exp ERGOCALCIFEROLS/
22	(bisphosphon$ OR alendron$ OR clodron$ OR etidron$ OR ibandron$ OR incadron$ OR medron$ OR minodron$ OR neridron$ OR olpadron$ OR pamidron$ OR risedron$ OR tiludron$ OR zoledron$).m_titl.
23	(estrogen OR clomiphen$ OR danazol$ OR fadrozol$ OR nafoxidin$ OR nitromifen$ OR raloxifen$ OR tamoxifen$ OR toremifen$).m_titl.
24	(strontium ranelat$ OR fluorid$ OR testosterone OR nandrolon$ OR etiocholanolon$ OR dihydrotestosterone OR dehydroepiandrosteron$ OR androsteron$ OR androstene$ OR androstane OR gestagen$ OR progestin$ OR antiestrogen$ OR testosteron$ OR anabolic agent$ OR teriparatid$ OR calcium).m_titl.
25	(calcitonin$ OR procalcitonin$ OR salcatonin$ OR hydroxyvitamin d OR dihydroxyvitamin d OR dihydrotachysterol OR dihydroxycholecalciferol$ OR hydroxycholecalciferol$ OR calcitriol$ OR calcifediol OR vitamin d OR cholecalciferol$ OR ergocalciferol$).m_titl.
26	(parathormone$ OR parathyroid hormone$ OR osteoanabolic agent$ OR antiresorptiv$ OR strontium).m_titl.
27	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26
28	8 AND 27
29	14 OR 28
30	exp KINESIOTHERAPY/ OR exp ARM EXERCISE/ OR exp BREATHING EXERCISE/ OR exp DYNAMIC EXERCISE/ OR exp EXERCISE RECOVERY/ OR exp ISOKINETIC EXERCISE/ OR exp ISOMETRIC EXERCISE/ OR exp MOVEMENT THERAPY/ OR exp MUSCLE TRAINING/ OR exp NEUROMUSCULAR FACILITATION/ OR exp PILATES/ OR exp STATIC EXERCISE/ OR exp TAI CHI/ OR exp YOGA/ OR *PHYSIOTHERAPY/ OR exp HOME PHYSIOTHERAPY/ OR *REHABILITATION/ OR exp FUNCTIONAL ASSESSMENT/ OR exp FUNCTIONAL TRAINING/ OR exp GERIATRIC REHABILITATION/
31	exp EXERCISE MOVEMENT TECHNIQUES/ OR exp BREATHING EXERCISES/ OR exp EXERCISE/ OR EXERCISE THERAPY/ OR exp MUSCLE STRETCHING EXERCISES/ OR exp TAI JI/ OR exp WALKING/ OR exp YOGA/ OR exp MOTION THERAPY, CONTINUOUS PASSIVE/ OR exp KINESIOLOGY, APPLIED/ OR exp MYOFUNCTIONAL THERAPY/ OR exp OCCUPATIONAL THERAPY/
32	*MUSCULOSKELETAL MANIPULATIONS/
33	exp DISABLED SPORT/ OR exp SPORT/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
34	exp SPORTS/ OR exp PHYSICAL FITNESS/
35	(sport$ OR walk$ OR swim$ OR physical activit$ OR fitness OR physiotherap$ OR kinesiotherap$ OR exercise$ OR movement OR muscle training$ OR pilates$ OR tai chi OR yoga OR rehabilitation$ OR funtional training$ OR muscle stretch$ OR physical train$).m_titl.
36	30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35
37	8 AND 36
38	(low in phosphate$ OR low-phosphate OR phosphate intake OR phosphate diet OR rich in calcium$ OR rich calcium OR diet OR diets OR dietary OR food OR foods OR nutrition$ OR high in calcium OR calcium diet OR high calcium).m_titl.
39	exp DIET THERAPY/ OR exp NUTRITION THERAPY/ OR exp NUTRITION/ OR exp FOOD/ OR exp FOOD INTAKE/
40	38 OR 39
41	8 AND 40
42	(bewegung$ OR sport$ OR krankengymnastik$ OR schwimm$ OR wandern$ OR koerperliche$ OR korperliche$ OR muskelkraft OR koordination$ OR training OR phosphatarm OR phosphatreduziert$ OR calciumreich$).ot.
43	8 AND 42
44	29 OR 37 OR 41 OR 43
45	exp FRACTURES/ OR exp FRACTURES, BONE/
46	exp FRACTURE/ OR exp AVULSION FRACTURE/ OR exp CLAVICLE FRACTURE/ OR exp COMMINUTED FRACTURE/ OR exp COMPOUND FRACTURE/ OR exp FOOT FRACTURE/ OR exp FRACTURE DISLOCATION/ OR exp FRAGILITY FRACTURE/ OR exp LIMB FRACTURE/ OR exp OPEN FRACTURE/ OR exp PATHOLOGIC FRACTURE/ OR exp STRESS FRACTURE/
47	(fracture OR fractures OR fractured OR bone failure OR broken bone OR broken bones OR (break$ adj2 bone$) OR vertebral collapse$ OR vertebral deformities OR vertebral deformity OR fish vertebrae).ti,ab,cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq.
48	(knochenbruch$ OR fraktur$).ot.
49	45 OR 46 OR 47 OR 48
50	44 AND 49
51	TECHNOLOGY ASSESSMENT BIOMEDICAL.sh.
52	exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/ OR exp BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT/
53	(biomedical technology assess$ OR health technology assess$).ec,fs,hw,kf,mc,ab,bt,bo,ot,tw,ti.
54	review literature.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
55	exp "REVIEW LITERATURE"/
56	META ANALYSIS.pt. OR META ANALYSIS.sh. OR META ANALYSIS 1.sh. OR META ANALYSIS PUBLICATION TYPE.sh.
57	(meta-analy$ OR metaanaly$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt,ab,bt,bo,ot,tw,ti.
58	exp META ANALYSIS/ OR META-ANALYSIS AS TOPIC/
59	systematic review$.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt,ab,bt,bo,ot,tw,ti.

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
60	(systematic review OR (systematic adj3 review$) OR systematically review$ OR evidence-based OR meta-analy$ OR metaanaly$ OR HTA OR technology assessment$ OR effectiveness OR efficacy).m_titl.
61	exp "SYSTEMATIC REVIEW"/
62	51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61
63	50 AND 62
64	(random group cross validation OR random effect model OR random effects OR random effects meta regression analysis OR random effects method OR random effects model OR random sample OR random sampling OR randomization).sh. OR randomized controlled trial.pt. OR randomized controlled trial.sh. OR randomized controlled trial publication type.sh. OR randomized controlled trials.sh.
65	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIAL/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS/ OR exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/ OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC/
66	(controlled trial$ OR controlled clinical trial$ OR (controlled$ AND trial$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
67	exp RANDOMIZATION/
68	exp DOUBLE-BLIND METHOD/ OR RANDOM ALLOCATION/ OR exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/ OR exp SINGLE-BLIND METHOD/
69	(double blind$ OR single blind$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
70	exp DOUBLE BLIND PROCEDURE/ OR exp SINGLE BLIND PROCEDURE/ OR exp TRIPLE BLIND PROCEDURE/
71	(randomized controlled trial$ OR randomized controlled stud$ OR randomised controlled trial$ OR randomised controlled stud$ OR (random$ AND trial$) OR (random$ AND stud$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
72	((controlled$ adj5 trial$) OR (controlled adj5 stud$) OR (random$ adj5 trial$) OR (random$ adj5 stud$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
73	(random allocat$ OR (sensitivity AND specificity)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
74	(random$ OR prospectiv$ OR clincal trial$ OR clinical stud$ OR single blind$ OR single mask$ OR double blind$ OR triple blind$ OR masked).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
75	64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74
76	50 AND 75
77	63 OR 76

3.) CCMed (DIMDI)

- Current Contents Medizin 2000-2008

Recherchezeitraum: unbegrenzt
Datum der letzten Recherche: 06.06.2008

ID	Suchformulierung
1	?osteoporose? ; osteoporosis ; osteoporotic?
2	osteopeni? ; osteopathie? ; osteodystroph? ; bone loss ; reduzierte knochenmasse ; reduzierte knochendichte? ; reduction of bone mass ; reduced bone mass ; loss of bone mass ; low bone mass

ID	Suchformulierung
3	1 OR 2
4	therapie? ; therapeuti? ; therapy ; therapies ; intervention? ; treated ; treatment ; treating ; management ; medikament? ; drug ; drugs ; pharmaceutic?
5	bisphosphon? ; alendron? ; clodron? ; etidron? ; ibandron? ; incadron? ; medron? ; minodron? ; neridron? ; olpadron? ; pamidron? ; risedron? ; tiludron? ; zoledron?
6	östrogen ; oestrogen ; estrogen ; clomiphen? ; danazol? ; fadrozol? ; nafoxidin? ; nitromifen? ; raloxifen? ; tamoxifen? ; toremifen?
7	strontium? ; fluorid? ; testosteron? ; nandrolon? ; etiocholanolon? ; dihydrotestosteron? ; dehydroepiandrosteron? ; androsteron? ; androsten? ; androstan? ; gestagen? ; progestin? ; antiestrogen? ; testosteron? ; anabolic agent? ; teriparatid? ; calcium
8	calcitonin? ; procalcitonin? ; salcatonin? ; hydroxyvitamin "d" ; dihydroxyvitamin "d" ; dihydrotachysterol ; dihydroxycholecalciferol? ; hydroxycholecalciferol? ; calcitriol? ; calcifediol ; vitamin "d" ; cholecalciferol? ; ergocalciferol?
9	parathormon? ; parathyroid hormon? ; osteoanabolic agent? ; antiresorptiv?
10	muskeltraining? ; physiotherap? ; heimtraining? ; ?rehabilitation? ; funktionstraining? ; ?walk? ; schwim? ; aktivität? ; aktivitaet? ; fitness ; kinesiotherap? ; bewegung? ; exercise? ; movement ; muscle training? ; pilates? ; tai chi ; yoga
11	krankengymnastik? ; schwimm? ; wandern? ; koerperliche? ; korperliche? ; muskelkraft ; koordination? ; training ; phosphatarm? ; phosphatreduziert? ; calciumreich?
12	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
13	3 AND 12
14	13 AND (?bruch? ; ?fraktur? ; ?bruech? ; vertebral? , fish vertebrae ; fisch?)

4.) AMED, EMBASE Alert, Heclinet, PsycINFO, SciSearch, Social SciSearch, SOMED, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)[9]

- AMED: 1985-2008
- BIOSIS Previews: 1990-2008* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Cochrane Library Central: 1948-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Current Contents Medizin: 2000-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- EMBASE: 1983-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- EMBASE Alert: 2008 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Heclinet: 1969-2001 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Hogrefe-Verlagsdatenbank: 1999-2008
- Karger-Verlagsdatenbank: 1998-2008
- Kluwer-Verlagsdatenbank: 1997-2008

[9] Da die Recherche in DIMDI-Datenbanken kostenpflichtig ist, wurden auch Datenbanken in die Datenbankauswahl eingeschlossen, die bereits im Rahmen einer anderen Teilrecherche durchsucht wurden (The Cochrane Library, OVID-Datenbanken, CCMed). Diese Datenbanken sind in der Auflistung mit einem * gekennzeichnet. Mit diesem Vorgehen können am Ende der Recherche die Dokumente selektiv herunter geladen werden, die in keiner anderweitig durchsuchten Datenbank enthalten sind.

- Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank: 1998-2008
- MEDLINE: 1983-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- PsycINFO: 1887-2008
- Psyndex: 1977-2008
- SciSearch: 1983-2008
- Social SciSearch: 1973-2008
- SOMED: 1978-2000 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Springer Verlagsdatenbank: 1997-2008
- Springer-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank: 2002-2008
- Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008

Recherchezeitraum: 1990-2008 (soweit in den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 06.06.2008

ID	Suchformulierung
1	CT D OSTEOPOROSIS OR CT=INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS OR CT=POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS OR CT=POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS OR CT D PRIMARY OSTEOPOROSIS OR CT D SECONDARY OSTEOPOROSIS OR CT=SENILE OSTEOPOROSIS
2	CT=CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS OR CT=IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS
3	CT=OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL OR CT=RENAL OSTEODYSTROPHY
4	CT D OSTEOPENIA
5	osteopose? OR osteoporosis OR osteoporotic?
6	osteoporose? OR osteoporosis OR osteoporot? OR osteopeni? OR osteopathy OR osteopathies OR osteodystrophy OR osteodystrophia? OR bone loss OR ((reduction OR reduced OR loss) AND bone mass.) OR (low AND bone mass.)
7	1 TO 6
8	CT D OSTEOPOROSIS/qf=dh
9	CT=RENAL OSTEODYSTROPHY/qf=dm
10	CT=RENAL OSTEODYSTROPHY/qf=dh OR CT=RENAL OSTEODYSTROPHY/qf=rh
11	CT D OSTEOPOROSIS/qf=dh OR CT D osteoporosis/qf=rh
12	CT D OSTEOPOROSIS/qf=dm
13	CT=OSTEOPENIA/qf=dm OR CT=OSTEOPENIA/qf=rh
14	CT D YOGA OR CT=PHYSIOTHERAPY OR CT D HOME PHYSIOTHERAPY OR CT=REHABILITATION OR CT D FUNCTIONAL ASSESSMENT OR CT D FUNCTIONAL TRAINING OR CT D GERIATRIC REHABILITATION
15	CT=ISOKINETIC EXERCISE OR CT=ISOMETRIC EXERCISE OR CT D MOVEMENT THERAPY OR CT=MUSCLE TRAINING OR CT=NEUROMUSCULAR FACILITATION OR CT=PILATES OR CT=STATIC EXERCISE OR CT=TAI CHI
16	CT=KINESIOTHERAPY OR CT=ARM EXERCISE OR CT=BREATHING EXERCISE OR CT=DYNAMIC EXERCISE OR CT=EXERCISE RECOVERY
17	CT D OCCUPATIONAL THERAPY

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
18	CT D EXERCISE MOVEMENT TECHNIQUES OR CT=BREATHING EXERCISES OR CT D EXERCISE OR CT D EXERCISE THERAPY OR CT=MUSCLE STRETCHING EXERCISES OR CT=TAI JI OR CT=WALKING OR CT=YOGA
19	CT=MOTION THERAPY, CONTINUOUS PASSIVE OR CT=KINESIOLOGY, APPLIED OR CT=MYOFUNCTIONAL THERAPY
20	CT=MUSCULOSKELETAL MANIPULATIONS
21	CT D DISABLED SPORT OR CT D SPORT
22	CT D SPORTS OR CT D PHYSICAL FITNESS
23	sport?/TI OR walk?/TI OR swim?/TI
24	muscle training?/TI OR pilates?/TI OR tai chi/TI OR yoga/TI OR rehabilitation?/TI OR funtional training?/TI OR muscle stretch?/TI OR physical train?/TI
25	physical activit?/TI OR fitness/TI OR physiotherap?/TI OR kinesiotherap?/TI OR exercise?/TI OR movement/TI
26	rich in calcium?/TI OR rich calcium/TI OR diet/TI OR diets/TI OR dietary/TI OR food/TI OR foods/TI OR nutrition?/TI OR high in calcium/TI OR calcium diet/TI OR high calcium/TI
27	low in phosphate?/TI OR low-phosphate/TI OR phosphate intake/TI OR phosphate diet/TI
28	CT D DIET THERAPY OR CT D NUTRITION THERAPY OR CT=NUTRITION OR CT=FOOD OR CT D FOOD INTAKE
29	bewegung?/TI OR sport?/TI OR krankengymnasti?/TI OR schwimm?/TI OR wandern?/TI OR koperliche?/TI OR muskelkraft/TI OR koordination?/TI OR training/TI OR phosphatarm/TI OR phosphatreduziert?/TI OR calciumreich?/TI
30	8 TO 29
31	7 AND 30
32	CT D FRACTURES OR CT D FRACTURES, BONE
33	CT=FOOT FRACTURE OR CT=FRACTURE DISLOCATION OR CT=FRAGILITY FRACTURE OR CT=LIMB FRACTURE OR CT=OPEN FRACTURE OR CT=PATHOLOGIC FRACTURE OR CT=STRESS FRACTURE
34	CT D FRACTURE OR CT=AVULSION FRACTURE OR CT=CLAVICLE FRACTURE OR CT=COMMINUTED FRACTURE OR CT=COMPOUND FRACTURE
35	fracture OR fractures OR fractured OR bone failure OR broken bone OR broken bones OR (break? AND bone?.) OR vertebral collapse? OR vertebral deformities OR vertebral deformity OR fish vertebrae
36	knochenbruch?/TI OR fraktur?/TI
37	32 TO 36
38	31 AND 37
39	CT=RANDOM GROUP CROSS VALIDATION OR CT=RANDOM EFFECT MODEL OR CT=RANDOM EFFECTS
40	CT=RANDOM EFFECTS META REGRESSION ANALYSIS OR CT=RANDOM EFFECTS METHOD OR CT=RANDOM EFFECTS MODEL OR CT=RANDOM SAMPLE OR CT=RANDOM SAMPLING OR CT=RANDOMIZATION OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
41	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
42	CT D RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
43	CT D CONTROLLED CLINICAL TRIALS OR CT D RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
44	CONTROLLED TRIAL? OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL? OR (CONTROLLED? AND TRIAL?.)
45	CT D RANDOMIZATION
46	CT D DOUBLE-BLIND METHOD OR CT=RANDOM ALLOCATION OR CT D "SENSITIVITY AND SPECIFICITY" OR CT D SINGLE-BLIND METHOD
47	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE OR CT D SINGLE BLIND PROCEDURE OR CT D TRIPLE BLIND PROCEDURE
48	controlled trial? OR controlled clinical trial? OR (controlled? AND trial?.)
49	double blind? OR single blind?
50	randomized controlled trial? OR randomized controlled stud? OR randomised controlled trial? OR randomised controlled stud? OR (random? AND trial?) OR (random? AND stud?.)
51	randomization OR randomisation OR double blind? OR single blind?
52	random allocat? OR (sensitivity AND specificity)
53	39 TO 52
54	53 AND 38
55	check duplicates: unique in s=54

5.) Gerolit (Deutsches Zentrum für Altersfragen)

- Gerolit 1974-2008

Recherchezeitraum: 1990-2008
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
1	osteoporose AND knochendichte*
2	osteoporose AND monitor*
3	knochen* AND monitor*
4	[ALL] knochendichtemess* OR[ALL] bone densitometr* OR [ALL] osteodensitometri*
5	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 (PY=1990-2008)

Teilziel 2: Therapiemonitoring

1.) The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Studies (CDMS)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Recherchezeitraum: unbegrenzt
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
#1	OSTEOPOROSIS explode all trees
#2	osteopose* OR osteoporosis OR osteoporotic
#3	(osteoporos* OR osteoporosis OR osteoporot* OR osteopeni* OR osteopathy OR osteopathies OR osteodystrophy OR osteodystrophia* OR bone loss):ti
#4	((reduction OR reduced OR loss) NEAR bone mass):ti
#5	(low NEAR bone mass):ti
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	BONE DENSITY, this term only
#8	(qct OR pqct OR qus OR sxa OR dxa OR dxl OR dxr OR ctxa):ti
#9	(quantitative ultrasound OR bone densitometry OR osteodensitometry OR radiogrammetry OR absorptiometry):ti,ab,kw
#10	(bone turnover):ti
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#6 OR #11
#13	MONITORING, PHYSIOLOGIC, this term only
#14	(monitoring):ti,ab,kw
#15	(attendance OR supervision OR surveillance OR monitor* OR precision assess*):ti
#16	#13 OR #14 OR #15
#17	#16 AND #12

2.) BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@Ovid, MEDLINE (OVID)[10]*

- BIOSIS: 1987-2008
- CINAHL: 1982-2008

[10] In der Nachrecherche wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen.

- EMBASE: 1988-2008
- Journals@Ovid 2008
- MEDLINE: 1950-2008

Recherchezeitraum: 1990-2008 (soweit in den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 30.05.2008

ID	Suchformulierung
1	exp OSTEOPOROSIS/ OR exp CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/ OR exp IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/ OR exp INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/ OR exp POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS/ OR exp POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/ OR exp PRIMARY OSTEOPOROSIS/ OR exp SECONDARY OSTEOPOROSIS/ OR exp SENILE OSTEOPOROSIS/
2	exp OSTEOPOROSIS/ OR exp OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL/ OR exp RENAL OSTEODYSTROPHY/
3	exp OSTEOPENIA/
4	(osteoporose$ OR osteoporosis OR osteoporotic$).cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq,oh.
5	(osteoporos OR osteoporosis).bt. OR osteoporose.bo. OR osteoporosis.cb. OR osteoporose.bt. OR osteoporosis.la. OR osteoporosis.lb. OR osteoporosis.lc. OR osteoporosis.mi.
6	osteoporotic.bt. OR osteoporotic.la. OR osteoporotic.lb. OR osteoporotic.lc. OR osteoporotic.mi.
7	(osteoporose$ OR osteoporosis OR osteoporot$ OR osteopeni$ OR osteopathy OR osteopathies OR osteodystrophy OR osteodystrophia$ OR bone loss OR ((reduction OR reduced OR loss) adj5 bone mass) OR (low adj2 bone mass) OR bone turnover).m_titl.
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
9	exp DENSITOMETRY, X-RAY/
10	(dxa OR dxl OR dexa OR dual x-ray absorptiometr$ OR dual x ray laser absorptiometr$ OR x-ray densitometr$ OR x ray densitometr$ OR (dual energy adj2 absorptiometr$) OR (dual energy adj2 densitometr$)).ti,ab.
11	(dual x-ray absorptiometr$ OR dual x ray laser absorptiometr$ OR x-ray densitometr$ OR x ray densitometr$).kw,hw,cc,kf,mc,mq,oh.
12	(qct OR pqct OR qus OR sxa OR dxr OR ctxa).ti,ab.
13	(((absorptiometr$ OR densitomet$) adj2 (single x-ray OR single x ray OR computed tomography OR ultrasound OR ultrasonograph$)) OR photodensitomet$ OR photoabsorptiomet$ OR photon absorptiometry OR quantitative ultrasound OR quantitative ultrasonograph$ OR (calcaneus adj3 ultrasound) OR heel ultrasound OR calcaneal ultrasound OR calcaneal ultrasonograph$ OR (digital adj2 radiogrammetr$) OR (x ray adj2 radiogrammetr$) OR (x-ray adj2 radiogrammetr$)).ti,ab.
14	(x-ray radiogrammetr$ OR quantitative ultrasound OR quantitave ultrasonograph$ OR computed tomography densitometr$ OR quantitative computed tomography OR microcomputed tomography OR photodensitomet$ OR photoabsorptiomet$ OR photon absorptiometry OR quantitative ultrasound OR quantitative ultrasonograph$).kw,hw,cc,kf,mc,mq,oh.
15	osteodensitometry evaluation method.mq. OR osteodensitometry.kw. OR osteodensitometry.lb. OR osteodensitometry.mi. OR osteodensitometry.mq.
16	exp ABSORPTIOMETRY, PHOTON/
17	(osteodensitomet$ OR bone densitometer OR bone densitometry OR bone density measurement$ OR bone density scan$ OR bone density monitor$).kw,hw,cc,kf,mc,mq,oh.

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
18	((bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit$ OR bone mineral$ OR bmd OR bone resorpt$) adj3 (measurement OR measuring OR measured OR assessment OR testing OR techniques)).ti.
19	exp BONE DENSITOMETRY/
20	exp DENSITOMETRY/
21	20 and (bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit$ OR bone mineral$ OR bmd OR bone resorpt$ OR osteopeni$ OR osteopath$ OR osteodystroph$ OR osteoporo$).ti.
22	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21
23	*MONITORING/ OR exp PATIENT MONITORING/ OR exp PROCESS MONITORING/
24	*MONITORING, PHYSIOLOGIC/
25	(monitor$ OR attendance OR supervision OR surveillance OR precision assess$).ti.
26	23 OR 24 OR 25
27	26 and 20
28	((knochen$ OR osteo$) and (monitoring OR uberwachung OR ueberwachung OR begleitung OR therapiemonitor$)).ot.
29	27 OR 28
30	exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/
31	exp BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT/
32	technology assessment biomedical.sh.
33	(biomedical technology assess$ OR health technology assess$).ec,fs,hw,kf,mc.
34	exp MEDICAL PRACTICE, EVIDENCE-BASED/
35	exp EVIDENCE BASED MEDICINE/
36	(biomedical technology assess$ OR health technology assess$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
37	exp "REVIEW LITERATURE"/
38	review literature.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
39	exp META ANALYSIS/ OR exp META-ANALYSIS AS TOPIC/
40	META ANALYSIS.pt. OR META ANALYSIS.sh. OR META ANALYSIS 1.sh. OR META ANALYSIS PUBLICATION TYPE.sh.
41	(meta-analy$ OR metaanaly$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
42	(meta-analy$ OR metaanaly$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
43	exp "SYSTEMATIC REVIEW"/
44	systematic review$.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
45	systematic review$.ab,bt,bo,ot,tw,ti.
46	(systematic review OR (systematic adj3 review$) OR systematically review$ OR evidence-based OR meta-analy$ OR metaanaly$ OR hta OR technology assessment$ OR effectiveness OR efficacy).m_titl.
47	30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
48	47 and 29
49	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL$/ OR exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIAL$/
50	exp RANDOMIZATION/ OR exp DOUBLE-BLIND METHOD/ OR RANDOM ALLOCATION/ OR exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/ OR exp SINGLE-BLIND METHOD/
51	exp DOUBLE BLIND PROCEDURE/ OR exp SINGLE BLIND PROCEDURE/ OR exp TRIPLE BLIND PROCEDURE/
52	(random group cross validation OR random effect model OR random effects OR random effects meta regression analysis OR random effects method OR random effects model OR random sample OR random sampling OR randomization).sh. OR randomized controlled trial.pt. OR randomized controlled trial.sh. OR randomized controlled trial publication type.sh. OR randomized controlled trials.sh.
53	(controlled trial$ OR controlled clinical trial$ OR (controlled$ and trial$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
54	(double blind$ OR single blind$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
55	(random$ OR prospectiv$ OR clincal trial$ OR clinical stud$ OR single blind$ OR single mask$ OR double blind$ double blind$ OR triple blind$ OR masked OR placebo OR sham).m_titl.
56	(randomized controlled trial$ OR randomized controlled stud$ OR randomised controlled trial$ OR randomised controlled stud$ OR (random$ and trial$) OR (random$ and stud$)).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
57	(randomized controlled trial$ OR controlled trial$ OR controlled clinical trial$ OR (controlled$ adj5 trial$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
58	(randomization OR randomisation OR double blind$ OR single blind$ OR placebo).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
59	(randomized controlled trial$ OR randomized controlled stud$ OR randomised controlled trial$ OR randomised controlled stud$ OR (random$ adj5 trial$) OR (random$ adj5 stud$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
60	(random allocat$ OR "sensitivity AND specificity").ab,bt,bo,ot,tw,ti.
61	(random$ OR prospectiv$ OR clincal trial$ OR clinical stud$ OR single blind$ OR single mask$ OR double blind$ OR triple blind$ OR masked).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
62	49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61
63	29 and 62
64	exp COHORT ANALYSIS/ OR exp COHORT STUDIES/ OR exp LONGITUDINAL STUDY/ OR exp PROSPECTIVE STUDY/ OR exp FOLLOW UP/
65	exp LONGITUDINAL STUDIES/ OR exp PROSPECTIVE STUDIES/ OR exp FOLLOW-UP STUDIES/
66	(cohort OR longitudinal OR follow-up OR effectiveness OR efficacy).ti.
67	(sensitivity OR specificity OR accurac$ OR predictiv$ OR false-positiv$ OR false negative$ OR sroc OR roc OR receiver operating characteristic$ OR smooth curve OR observer variation$ OR ((pre-test OR pretest) adj probability) OR post-test probability).ab,ot,ti.
68	(analysis of variance OR fisher exact test$ OR kaplan meier OR mantel haenszel OR likelihood ratio$ OR likelihood quotient$ OR (fitting adj3 curve) OR pretest odds OR post-test odds OR cutoff value).ti,ab.
69	area under the curve.ti,ab.
70	64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
71	29 and 70
72	48 OR 63 OR 71
73	remove duplicates from 72

3.) PubMed (National Library of Medicine)

- MEDLINE 1950-2007

Recherchezeitraum: 1990-2008
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
#1	9915556 [PMID]
#2	Related Articles for PubMed (Select 9915556)
#3	10848121 [PMID]
#4	Related Articles for PubMed (Select 10848121)
#5	17244788 [PMID]
#6	Related Articles for PubMed (Select 17244788)
#7	#2 OR #4 OR #6

4.) CCMed (DIMDI)

- Current Contents Medizin 2000-2008

Recherchezeitraum: unbegrenzt
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
1	?osteoporose? ; osteoporosis ; osteoporotic?
2	osteopeni? ; densitometri? ; osteopathie? ; osteodystroph? ; bone loss ; knochenmasse ; knochendichte? ; bone mass ; knochenstatus ; osteodensitometri?
3	dxa ; dxl ; dexa ; ?absorptiometr?
4	(qct ; pqct ; qus ; sxa ; dxr ; ctxa)
5	quantitative? ultraschall? ; radiogrammetr? ; quantitative? ultrasonogra?
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5
7	monitor? ; uberwachung? ; ueberwachung? ; therapiemonitor?
8	attendance ; supervision ; precision assess?
9	7 OR 8
10	6 AND 9

5.) AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, SOMED, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)[11, 12]

- AMED: 1985-2008
- BIOSIS Previews: 1990-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Cochrane Library Central: 1948-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Current Contents Medizin: 2000-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- EMBASE: 1983-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- EMBASE Alert: 2008 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Heclinet: 1969-2001 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Hogrefe-Verlagsdatenbank: 1999-2008
- Karger-Verlagsdatenbank: 1998-2008
- Kluwer-Verlagsdatenbank: 1997-2008
- Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank: 1998-2008
- MEDLINE: 1983-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- SciSearch: 1983-2008
- SOMED: 1978-2000 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Springer Verlagsdatenbank: 1997-2008
- Springer-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank: 2002-2008
- Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008

Recherchezeitraum: 1990-2008 (soweit von den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
1	CT D OSTEOPOROSIS OR CT=INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS OR CT=POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS OR CT=POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS OR CT D PRIMARY OSTEOPOROSIS OR CT D SECONDARY OSTEOPOROSIS OR CT=SENILE OSTEOPOROSIS
2	CT=CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS OR CT=IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS
3	CT=OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL OR CT=RENAL OSTEODYSTROPHY
4	CT D OSTEOPENIA
5	osteopose? OR osteoporosis OR osteoporotic?
6	osteoporose? OR osteoporosis OR osteoporot? OR osteopeni? OR osteopathy OR osteopathies OR osteodystrophy OR osteodystrophia? OR bone loss OR ((reduction OR reduced OR loss) AND bone mass.) OR (low AND bone mass.)
7	CT D DENSITOMETRY, X-RAY

(Fortsetzung)

[11] Da die Recherche in DIMDI-Datenbanken kostenpflichtig ist, wurden auch Datenbanken in die Datenbankauswahl eingeschlossen, die bereits im Rahmen einer anderen Teilrecherche durchsucht wurden (The Cochrane Library, OVID-Datenbanken, CCMed). Diese Datenbanken sind in der Auflistung mit einem * gekennzeichnet. Mit diesem Vorgehen können am Ende der Recherche die Dokumente selektiv herunter geladen werden, die in keiner anderweitig durchsuchten Datenbank enthalten sind.
[12] In der Nachrecherche wurde auf die Hinzunahme der bereits im Rahmen einer anderen Teilrecherche durchsuchten Datenbanken (The Cochrane Library, OVID-Datenbanken, CCMed) aufgrund der geringen Trefferzahlen verzichtet.

ID	Suchformulierung
8	dxa OR dxl OR dexa OR dual x-ray absorptiometr? OR dual x ray laser absorptiometr? OR x-ray densitometr? OR x ray densitometr? OR (dual energy AND absorptiometr?.) OR (dual energy AND densitometr?.)
9	qct OR pqct OR qus OR sxa OR dxr OR ctxa
10	((absorptiometr? OR densitomet?) AND (single x-ray OR single x ray OR computed tomography OR ultrasound OR ultrasonograph?))
11	photodensitomet? OR photoabsorptiomet? OR photon absorptiometry OR quantitative ultrasound OR quantitative ultrasonograph? OR (calcaneus AND ultrasound.) OR heel ultrasound OR calcaneal ultrasound OR calcaneal ultrasonograph?
12	(x ray AND radiogrammetr?.) OR (x-ray AND radiogrammetr?.)
13	CT D ABSORPTIOMETRY, PHOTON
14	knochendichte?/TI
15	(bone status/TI OR bone mass/TI OR bone loss/TI OR bone densit?/TI OR bone mineral?/TI OR bmd/TI OR bone resorpt?/TI) AND (measurement/TI OR measuring/TI OR measured/TI OR assessment/TI OR testing/TI OR techniques/TI)
16	CT D BONE DENSITOMETRY
17	CT D DENSITOMETRY
18	1 TO 17
19	CT=MONITORING OR CT D PATIENT MONITORING OR CT D PROCESS MONITORING
20	CT=MONITORING, PHYSIOLOGIC
21	monitor?/T OR attendance/TI OR supervision/TI OR surveillance/TI OR precision assess?/TI
22	(knochen?/TI OR osteo?/TI) AND (monitoring/TI OR uberwachung/TI OR ueberwachung/TI OR begleitung/TI OR therapiemonitor?/TI)
23	19 TO 22
24	18 AND 23
25	CT=RANDOM GROUP CROSS VALIDATION OR CT=RANDOM EFFECT MODEL OR CT=RANDOM EFFECTS
26	CT=RANDOM EFFECTS META REGRESSION ANALYSIS OR CT=RANDOM EFFECTS METHOD OR CT=RANDOM EFFECTS MODEL OR CT=RANDOM SAMPLE OR CT=RANDOM SAMPLING OR CT=RANDOMIZATION OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
27	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?
28	CT D RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT D CONTROLLED CLINICAL TRIALS OR CT D CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC OR CT D RANDOMIZATION
29	CT D DOUBLE-BLIND METHOD OR CT=RANDOM ALLOCATION OR CT D "SENSITIVITY AND SPECIFICITY" OR CT D SINGLE-BLIND METHOD
30	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE OR CT D SINGLE BLIND PROCEDURE OR CT D TRIPLE BLIND PROCEDURE
31	controlled trial? OR controlled clinical trial? OR (controlled? AND trial?.) OR double blind? OR single blind?

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
32	randomized controlled trial? OR randomized controlled stud? OR randomised controlled trial? OR randomised controlled stud? OR (random? AND trial?) OR (random? AND stud?.)
33	randomization OR randomisation OR double blind? OR single blind?
34	random allocat? OR (sensitivity AND specificity)
35	CT D COHORT ANALYSIS OR CT D COHORT STUDIES OR CT D LONGITUDINAL STUDY OR CT D PROSPECTIVE STUDY OR CT D FOLLOW UP
36	CT D LONGITUDINAL STUDIES OR CT D PROSPECTIVE STUDIES OR CT D FOLLOW-UP STUDIES
37	cohort/TI OR longitudinal/TI OR follow-up/TI OR effectiveness/TI OR efficacy/ti
38	sensitivity OR specificity OR accurac? OR predictiv? OR false-positiv? OR false negative? OR sroc OR roc OR receiver operating characteristic? OR smooth curve OR observer variation? OR ((pre-test OR pretest) AND probability.) OR post-test probability
39	analysis of variance OR fisher exact test? OR kaplan meier OR mantel haenszel OR likelihood ratio? OR likelihood quotient? OR (fitting AND curve.) OR pretest odds OR post-test odds OR cutoff value
40	area under the curve
41	25 TO 40
42	24 AND 41
43	check duplicates: unique in s=42

6.) Gerolit (Deutsches Zentrum für Altersfragen)

- Gerolit 1974-2008

Recherchezeitraum: 1990-2008
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
1	osteoporose AND knochendichte*
2	osteoporose AND monitor*
3	knochen* AND monitor*
4	[ALL] knochendichtemess* OR[ALL] bone densitometr* OR [ALL] osteodensitometri*
5	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 (PY=1990-2008)

Teilziel 3: Diagnostische Güte

1.) The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Studies (CDMS)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt
Datum der letzten Recherche: 29.05.2008

ID	Suchformulierung
#1	BONE DENSITY, this term only
#2	DIAGNOSTIC IMAGING explode all trees
#3	#1 AND #2
#4	(qct OR pqct OR qus OR sxa OR dxa OR dxl OR dxr OR ctxa):ti,ab,kw
#5	(quantitative ultrasound OR bone densitometry OR osteodensitometry OR radiogrammetry OR absorptiometry):ti,ab,kw
#6	#3 OR #4 OR #5
#7	OSTEOPOROSIS explode all trees
#8	#6 AND #7
#9	#8 with new in record status
#10	#8, from 2007 to 2008
#11	#9 OR #10

2.) BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@Ovid, MEDLINE (OVID)[13,14]

- BIOSIS: 1987-2008
- CINAHL: 1982-2008
- EMBASE: 1988-2008
- Journals@Ovid 2008
- MEDLINE: 1950-2008

[13] In der Nachrecherche wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen.
[14] Nach der Primärrecherche erschienene Dokumente wurden per AutoAlert (OVID) auf Relevanz gescreent. Dabei wurden bis Ende 2007 (potenziell) relevante Dokumente identifiziert, die aufgrund eines vom IQWiG nicht beeinflussbaren Datenbankfehlers in der Nachrecherche nicht vollständig reproduziert werden konnten. Diese zusätzlichen AutoAlert-Treffer wurden im weiteren Selektionsprozess eingeschlossen.

Recherchezeitraum: 1990-2008 (soweit von den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 29.05.2008

ID	Suchformulierung
1	exp DENSITOMETRY, X-RAY/
2	(dxa OR dxl OR dexa OR dual x-ray absorptiometr$ OR dual x ray laser absorptiometr$ OR x-ray densitometr$ OR x ray densitometr$ OR (dual energy adj2 absorptiometr$) OR (dual energy adj2 densitometr$)).ti,ab.
3	(dual x-ray absorptiometr$ OR dual x ray laser absorptiometr$ OR x-ray densitometr$ OR x ray densitometr$).kw,hw,cc,kf,mc,mq,oh.
4	1 OR 2 OR 3
5	(qct OR pqct OR qus OR sxa OR dxr OR ctxa).ti,ab.
6	(((absorptiometr$ OR densitomet$) adj2 (single x-ray OR single x ray OR computed tomography OR ultrasound OR ultrasonograph$)) OR photodensitomet$ OR photoabsorptiomet$ OR photon absorptiometry OR quantitative ultrasound OR quantitative ultrasonograph$ OR (calcaneus adj3 ultrasound) OR heel ultrasound OR calcaneal ultrasound OR calcaneal ultrasonograph$ OR (digital adj2 radiogrammetr$) OR (x ray adj2 radiogrammetr$) OR (x-ray adj2 radiogrammetr$)).ti,ab.
7	(x-ray radiogrammetr$ OR quantitative ultrasound OR quantitave ultrasonograph$ OR computed tomography densitometr$ OR quantitative computed tomography OR microcomputed tomography OR photodensitomet$ OR photoabsorptiomet$ OR photon absorptiometry OR quantitative ultrasound OR quantitative ultrasonograph$).kw,hw,cc,kf,mc,mq,oh.
8	exp ABSORPTIOMETRY, PHOTON/ OR exp RADIONUCLIDE IMAGING/
9	5 OR 6 OR 7 OR 8
10	4 AND 9
11	4 AND (((absorptiometr$ OR densitomet$) adj2 (single x-ray OR single x ray OR computed tomography OR ultrasound OR ultrasonograph$)) OR photodensitomet$ OR photoabsorptiomet$ OR photon absorptiometry OR quantitative ultrasound OR quantitative ultrasonograph$ OR (calcaneus adj3 ultrasound) OR heel ultrasound OR calcaneal ultrasound OR calcaneal ultrasonograph$ OR (digital adj2 radiogrammetr$) OR (x ray adj2 radiogrammetr$) OR (x-ray adj2 radiogrammetr$) OR qct OR pqct OR qus OR sxa OR dxr OR ctxa).ti,ab.
12	9 AND (dxa OR dxl OR dexa OR dual x-ray absorptiometr$ OR dual x ray laser absorptiometr$ OR x-ray densitometr$ OR x ray densitometr$ OR (dual energy adj2 absorptiometr$) OR (dual energy adj2 densitometr$)).ti,ab.
13	knochendichte$.ot.
14	10 OR 11 OR 12 OR 13
15	osteodensitometry evaluation method.mq. OR osteodensitometry.kw. OR osteodensitometry.lb. OR osteodensitometry.mi. OR osteodensitometry.mq.
16	(osteodensitomet$ OR bone densitometer OR bone densitometry OR bone density measurement$ OR bone density scan$ OR bone density monitor$).kw,hw,cc,kf,mc,mq,oh.
17	((bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit$ OR bone mineral$ OR bmd OR bone resorpt$) adj3 (measurement OR measuring OR measured OR assessment OR testing OR techniques)).ti.
18	exp BONE DENSITOMETRY/
19	exp DENSITOMETRY/
20	19 AND (bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit$ OR bone mineral$ OR bmd OR bone resorpt$ OR osteopeni$ OR osteopath$ OR osteodystroph$ OR osteoporo$).ti.

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
21	15 OR 16 OR 17
22	14 OR 18 OR 20 OR 21
23	exp OSTEOPOROSIS/di, ra, us
24	exp OSTEOPOROSIS/di
25	exp CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/di, ra, us OR exp IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/di, ra, us OR exp INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/di, ra, us OR exp POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS/di, ra, us OR exp POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/di, ra, us OR exp PRIMARY OSTEOPOROSIS/di, ra, us OR exp SECONDARY OSTEOPOROSIS/di, ra, us OR exp SENILE OSTEOPOROSIS/di, ra, us
26	exp CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/di OR exp IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/di OR exp INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/di OR exp POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS/di OR exp POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/di OR exp PRIMARY OSTEOPOROSIS/di OR exp SECONDARY OSTEOPOROSIS/di OR exp SENILE OSTEOPOROSIS/di
27	exp OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL/di, ra, us OR exp RENAL OSTEODYSTROPHY/di, ra, us OR exp OSTEOPENIA/di, ra, us
28	exp OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL/di OR exp RENAL OSTEODYSTROPHY/di OR exp OSTEOPENIA/di
29	(osteopose$ OR osteoporosis OR osteoporotic$).cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq,oh. AND (diagnos$ OR screen$ OR radiograph$ OR ultrasound OR ultrasonograph$).ti,ab.
30	(bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit$ OR bone mineral$ OR bmd OR bone resorpt$ OR osteopeni$ OR osteopath$ OR osteodystroph$ OR osteoporo$).m_titl.
31	((bone density testing OR bone densitometr$ OR bone mineral density OR osteoporosis OR fracture$) adj3 (clinical application$ OR clinical practice OR tool OR tools OR score OR validation OR validated OR instrument$ OR algorithm$ OR risk index OR osta index OR calcaneal index OR risk indices OR risk assessment)).ti.
32	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30
33	22 AND 32
34	31 OR 33
35	exp FRACTURES/ OR exp FRACTURES, BONE/
36	exp FRACTURE/ OR exp AVULSION FRACTURE/ OR exp CLAVICLE FRACTURE/ OR exp COMMINUTED FRACTURE/ OR exp COMPOUND FRACTURE/ OR exp FOOT FRACTURE/ OR exp FRACTURE DISLOCATION/ OR exp FRAGILITY FRACTURE/ OR exp LIMB FRACTURE/ OR exp OPEN FRACTURE/ OR exp PATHOLOGIC FRACTURE/ OR exp STRESS FRACTURE/
37	(fracture OR fractures OR fractured OR bone failure OR broken bone OR broken bones OR (break$ adj2 bone$) OR vertebral collapse$ OR vertebral deformities OR vertebral deformity OR fish vertebrae).ti,ab,cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq.
38	(knochenbruch$ OR fraktur$).ot.
39	35 OR 36 OR 37 OR 38
40	TECHNOLOGY ASSESSMENT BIOMEDICAL.sh. OR exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/ OR exp BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT/
41	(biomedical technology assess$ OR health technology assess$).ec,fs,hw,kf,mc.
42	meta analysis.pt. OR meta analysis.sh. OR meta analysis 1.sh. OR meta analysis publication type.sh.

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
43	(meta-analy$ OR metaanaly$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
44	exp META ANALYSIS/ OR META-ANALYSIS AS TOPIC/
45	systematic review$.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
46	systematic review$.ab,bt,bo,ot,tw,ti.
47	(systematic review OR (systematic adj3 review$) OR systematically review$ OR evidence-based OR meta-analy$ OR metaanaly$ OR HTA OR technology assessment$ OR effectiveness OR efficacy).ti.
48	exp "SYSTEMATIC REVIEW"/
49	(biomedical technology assess$ OR health technology assess$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
50	(meta-analy$ OR metaanaly$).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
51	40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50
52	34 AND 51
53	exp AREA UNDER THE CURVE/ OR exp ROC CURVE/ OR exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
54	exp DIAGNOSTIC ERRORS/ OR exp FALSE NEGATIVE REACTIONS/ OR exp false POSITIVE REACTIONS/ OR exp OBSERVER VARIATION/
55	exp ANALYSIS OF VARIANCE/ OR exp KAPLAN MEIER METHOD/ OR exp LIKELIHOOD FUNCTIONS/ OR exp PROBABILITY/
56	(sensitivity OR specificity OR accurac$ OR predictiv$ OR false-positiv$ OR false negative$ OR sroc OR roc OR receiver operating characteristic$ OR smooth curve OR observer variation$ OR ((pre-test OR pretest) adj probability) OR post-test probability).ab,ot,ti.
57	(analysis of variance OR fisher exact test$ OR kaplan meier OR mantel haenszel OR likelihood ratio$ OR likelihood quotient$ OR (fitting adj3 curve) OR pretest odds OR post-test odds OR cutoff value).ti,ab.
58	exp RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC/ OR exp DIAGNOSTIC ACCURACY/ OR exp DIAGNOSTIC ERROR/ OR exp FALSE NEGATIVE RESULT/ OR exp FALSE POSITIVE RESULT/
59	exp FISHER EXACT TEST/ OR exp MANTEL HAENSZEL TEST/ OR exp MAXIMUM LIKELIHOOD METHOD/ OR BAYES THEOREM/
60	area under the curve.ti,ab.
61	exp COHORT ANALYSIS/ OR exp COHORT STUDIES/ OR exp LONGITUDINAL STUDY/ OR exp PROSPECTIVE STUDY/ OR exp FOLLOW UP/
62	exp LONGITUDINAL STUDIES/ OR exp PROSPECTIVE STUDIES/ OR exp FOLLOW-UP STUDIES/
63	(cohort OR longitudinal OR follow-up OR prospective).ti.
64	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt. OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/ OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/ OR CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC/ OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL$.pt.
65	53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64
66	34 AND 39 AND 65
67	52 OR 66
68	limit 67 to humans

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
69	remove duplicates from 68

3.) CCMed, Medikat (DIMDI)

- Current Contents Medizin 2000-2008
- Medikat 1977-2008

Recherchezeitraum: 1990-2008 (soweit von den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 28.05.2008

ID	Suchformulierung
1	dxa ; dxl ; dexa ; ?absorptiometr? ; densitometr?
2	qct ; pqct ; qus ; sxa ; dxr ; ctxa
3	quantitative? ultraschall? ; radiogrammetr? ; quantitative? ultrasonogra?
4	1 OR 2 OR 3
5	4 AND PY=1990 to 2007

4.) 4. AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, SOMED, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)[15, 16]

- AMED: 1985-2008
- BIOSIS Previews: 1990-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Cochrane Library Central: 1948-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Current Contents Medizin: 2000-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- EMBASE: 1983-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- EMBASE Alert: 2008
- Heclinet: 1969-2001 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Hogrefe-Verlagsdatenbank: 1999-2008
- Karger-Verlagsdatenbank: 1998-2008
- Kluwer-Verlagsdatenbank: 1997-2008
- Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank: 1998-2008
- MEDLINE: 1983-2007* (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- SciSearch: 1983-2008
- SOMED: 1978-2000 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Springer Verlagsdatenbank: 1997-2008

[15] Da die Recherche in DIMDI-Datenbanken kostenpflichtig ist, wurden auch Datenbanken in die Datenbankauswahl eingeschlossen, die bereits im Rahmen einer anderen Teilrecherche durchsucht wurden (The Cochrane Library, OVID-Datenbanken, CCMed). Diese Datenbanken sind in der Auflistung mit einem * gekennzeichnet. Mit diesem Vorgehen können am Ende der Recherche die Dokumente selektiv herunter geladen werden, die in keiner anderweitig durchsuchten Datenbank enthalten sind.
[16] In der Nachrecherche wurde auf die Hinzunahme der bereits im Rahmen einer anderen Teilrecherche durchsuchten Datenbanken (The Cochrane Library, OVID-Datenbanken, CCMed) aufgrund der geringen Trefferzahlen verzichtet.

- Springer-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank: 2002-2008
- Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008

Recherchezeitraum: 1990-2008 (soweit von den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 28.05.2008

ID	Suchformulierung
1	CT D DENSITOMETRY, X-RAY
2	1 OR (dxa OR dxl OR dexa OR dual x-ray absorptiometr? OR dual x ray laser absorptiometr? OR x-ray densitometr? OR x ray densitometr? OR (dual energy AND absorptiometr?.) OR (dual energy AND densitometr?.))
3	qct OR pqct OR qus OR sxa OR dxr OR ctxa
4	((absorptiometr? OR densitomet?) AND (single x-ray OR single x ray OR computed tomography OR ultrasound OR ultrasonograph?))
5	photodensitomet? OR photoabsorptiomet? OR photon absorptiometry OR quantitative ultrasound OR quantitative ultrasonograph? OR (calcaneus AND ultrasound.) OR heel ultrasound OR calcaneal ultrasound OR calcaneal ultrasonograph?
6	(x ray AND radiogrammetr?.) OR (x-ray AND radiogrammetr?.)
7	CT D ABSORPTIOMETRY, PHOTON OR CT D RADIONUCLIDE IMAGING
8	3 TO 7
9	2 AND 8
10	2 AND (((absorptiometr? OR densitomet?) AND (single x-ray OR single x ray OR computed tomography OR ultrasound OR ultrasonograph?)) OR photodensitomet? OR photoabsorptiomet? OR photon absorptiometry)
11	2 AND (quantitative ultrasound OR quantitative ultrasonograph? OR (calcaneus AND ultrasound.) OR heel ultrasound OR calcaneal ultrasound OR calcaneal ultrasonograph? OR (digital AND radiogrammetr?.) OR (x ray AND radiogrammetr?.))
12	2 AND ((x-ray AND radiogrammetr?.) OR qct OR pqct OR qus OR sxa OR dxr OR ctxa)
13	8 AND (dxa OR dxl OR dexa OR dual x-ray absorptiometr? OR dual x ray laser absorptiometr? OR x-ray densitometr? OR x ray densitometr? OR (dual energy AND absorptiometr?.) OR (dual energy AND densitometr?.))
14	knochendichte?/TI
15	((bone status/TI OR bone mass/TI OR bone loss/TI OR bone densit?/TI OR bone mineral?/TI OR bmd/TI OR bone resorpt?/TI) AND (measurement/TI OR measuring/TI OR measured/TI OR assessment/TI OR testing/TI OR techniques/TI))
16	9 TO 15
17	CT D BONE DENSITOMETRY
18	CT D DENSITOMETRY
19	CT D OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D OSTEOPOROSIS/qf=us
20	CT D CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/qf=us

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
21	CT D IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/qf=us
22	CT D INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/qf=us
23	CT D POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS/qf=us
24	CT D POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/qf=us
25	CT D PRIMARY OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D PRIMARY OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D PRIMARY OSTEOPOROSIS/qf=us
26	CT D SECONDARY OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D SECONDARY OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D SECONDARY OSTEOPOROSIS/qf=us
27	CT D SENILE OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D SENILE OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D SENILE OSTEOPOROSIS/qf=us
28	CT D OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL/qf=di OR CT D OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL/qf=ra OR CT D OSTEOPOROSIS, POSTMENOPAUSAL/qf=us
29	CT D RENAL OSTEODYSTROPHY/qf=di OR CT D RENAL OSTEODYSTROPHY/qf=ra OR CT D RENAL OSTEODYSTROPHY/qf=us
30	CT D OSTEOPENIA/qf=di OR CT D OSTEOPENIA/qf=ra OR CT D OSTEOPENIA/qf=us
31	(osteopose? OR osteoporosis OR osteoporotic?) AND (diagnos? OR screen? OR radiograph? OR ultrasound OR ultrasonograph?)
32	bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit? OR bone mineral? OR bmd OR bone resorpt? OR osteopeni? OR osteopath? OR osteodystroph? OR osteoporo?
33	bone status/TI OR bone mass/TI OR bone loss/TI OR bone densit?/TI OR bone mineral?/TI OR bmd/TI OR bone resorpt?/TI OR osteopeni?/TI OR osteopath?/TI OR osteodystroph?/TI OR osteoporo?/TI
34	17 TO 33
35	16 AND 34
36	((clinical application?/TI OR clinical practice/TI OR tool/TI OR tools/TI OR score/TI OR validation/TI OR validated/TI OR instrument?/TI OR algorithm?/TI OR risk index/TI OR osta index/TI OR calcaneal index/TI OR risk indices/TI OR risk assessment/TI))
37	36 AND (bone density testing/TI OR bone densitometr?/TI OR bone mineral density/TI OR osteoporosis/TI OR fracture?/TI)
38	35 OR 37
39	CT=RANDOM GROUP CROSS VALIDATION OR CT=RANDOM EFFECT MODEL OR CT=RANDOM EFFECTS
40	CT=RANDOM EFFECTS META REGRESSION ANALYSIS OR CT=RANDOM EFFECTS METHOD OR CT=RANDOM EFFECTS MODEL OR CT=RANDOM SAMPLE OR CT=RANDOM SAMPLING OR CT=RANDOMIZATION OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
41	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
42	CT D AREA UNDER THE CURVE OR CT D ROC CURVE OR CT D "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"
43	randomized controlled trial? OR randomized controlled stud? OR diagnostic error? OR fisher exact test OR mantel haenszel OR maximum likelihood OR bayes theorem
44	CT D DIAGNOSTIC ERRORS OR CT D FALSE NEGATIVE REACTIONS OR CT D FALSE POSITIVE REACTIONS OR CT D OBSERVER VARIATION
45	CT D ANALYSIS OF VARIANCE OR CT D KAPLAN MEIER METHOD OR CT D LIKELIHOOD FUNCTIONS OR CT D PROBABILITY
46	sensitivity OR specificity OR accurac? OR predictiv? OR false-positiv? OR false negative? OR sroc OR roc OR area under the curve OR receiver operating characteristic? OR smooth curve OR observer variation?
47	((pre-test OR pretest) AND probability.) OR post-test probability
48	analysis of variance OR fisher exact test? OR kaplan meier OR mantel haenszel OR likelihood ratio? OR likelihood quotient? OR (fitting AND curve.) OR pretest odds OR post-test odds OR cutoff value
49	CT D RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC OR CT D DIAGNOSTIC ACCURACY
50	CT D DIAGNOSTIC ERROR OR CT D FALSE NEGATIVE RESULT OR CT D FALSE POSITIVE RESULT
51	CT D FISHER EXACT TEST OR CT D MANTEL HAENSZEL TEST OR CT D MAXIMUM LIKELIHOOD METHOD OR CT=BAYES THEOREM
52	39 TO 51
53	38 AND 52
54	check duplicates: unique in s=53

Teilziel 4: Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen (Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose, Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose)

1.) The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Studies (CDMS)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
#1	GLUCOCORTICOIDS explode all trees
#2	(glucocorticoid* OR corticosteroid* OR betamethasone OR cloprednol OR cortisone OR deflazacort OR dexamethasone OR fluocortolone OR methylprednisolone OR prednisolone OR prednisone OR triamcinolone):ti
#3	ANTICONVULSANTS explode all trees
#4	(anticonvulsive agent* OR carbamazepine OR diazepam OR ethosuximide OR felbamate OR gabapentin OR lamotrigine OR mesuximide OR nitrazepam OR oxcarbazepine OR phenobarbital OR phenytoin OR pregabalin OR primidone OR sultiame OR tiagabine OR topiramate OR trimethadione OR valproate semisodium OR valproic acid OR vigabatrin OR zonisamide):ti
#5	(anticonvulsant* OR bromides OR clonazepam OR zonisamide OR midazolam OR clobazam OR anticonvulsive agent* OR anticonvulsant drug* OR anticonvulsive drug* OR antiepileptic agent* OR antiepileptics OR antiepileptic drug*):ti
#6	AROMATASE INHIBITORS explode all trees
#7	(aromatase inhibitor* OR aminoglutethimide OR anastrozole OR exemestane OR fadrozole OR formestane OR letrozole OR pyridoglutethimide OR vorozole):ti
#8	(hydroxyandrostenedion* OR glutethimide OR plomestane OR intraovarian peptide*):ti
#9	RHEUMATIC DISEASES explode all trees
#10	(rheumatic disease* OR rheumatoid arthritis OR rheumat* nodule* OR ankylosing spondylitis OR still* disease* OR marie* disease* OR bamberger* disease* OR marie strumpell disease* OR ankylosing spondyliti* OR spondylarthritis ankylopoietica OR rheumatoid spondyliti* OR bechterew disease* OR bechterew* disease* OR marie struempell disease OR polyarthritis):ti
#11	(lupus erythematosus OR libman sacks disease* OR lupus nephritis OR lupus vasculitis):ti
#12	SPONDYLITIS, ANKYLOSING explode all trees
#13	LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC explode all trees
#14	(spondylarthriti* OR spondylarthropath* OR spondylitis ankylosan*):ti
#15	ENDOCRINE SYSTEM DISEASES explode all trees
#16	(endocrine disease* OR endocrine system disease* OR hypogonadism OR hyperparathyroidism OR diabet*):ti

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
#17	GASTROINTESTINAL DISEASES explode all trees
#18	(inflammatory bowel disease* OR colitis OR crohn* disease* OR gastrointestinal disease* OR gastroenteritis OR esophagitis OR enteritis OR ileitis OR ileocolitis OR proctitis OR celiac disease* OR gluten enteropath* OR gluten sensitive enteropath*):ti
#19	LIVER DISEASES explode all trees
#20	(liver disease* OR fatty liver OR chronic* hepatitis OR hepatopulmonary syndrome* OR hepatorenal syndrome* OR liver cirrhosis OR liver fibros* OR liver insufficien* OR hepatic insufficien* OR hepatic cirrhos* OR liver fibrosis):ti
#21	PULMONARY DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE explode all trees
#22	(chronic obstructive pulmonary disease? OR chronic bronchitis OR pulmonary emphysem? OR chronic obstructive airway disease? OR chronic obstructive lung disease? OR chronic airflow obstruction? OR copd OR coad):ti
#23	ORGAN TRANSPLANTATION explode all trees
#24	((organ* OR heart OR kidney OR renal OR liver OR lung OR pancreas) AND (transplant* OR graft*)):ti
#25	ANOREXIA NERVOSA explode all trees
#26	(anorexia):ti
#27	HIV INFECTIONS explode all trees
#28	(human immunodeficiency virus infection OR hiv infection? OR acquired immunodeficiency syndrome? OR aids):ti
#29	CYSTIC FIBROSIS explode all trees
#30	(cystic fibrosis OR mucoviscidos* OR (fibrocyst* disease* AND pancrea*)):ti
#31	VITAMIN D DEFICIENCY explode all trees
#32	OSTEOMALACIA explode all trees
#33	RENAL OSTEODYSTROPHY explode all trees
#34	(vitamin d deficien* OR osteomalac* OR renal osteodystroph*):ti
#35	KIDNEY DISEASES explode all trees
#36	(kidney disease* OR renal disease* OR renal insufficien* OR diabetes insipidus OR diabetic nephropath*):ti
#37	SCLERODERMA, SYSTEMIC explode all trees
#38	(systemic* scleroderma* OR systemic sclero* OR (scleros* AND (skin OR lung* OR heart OR gastrointestinal OR kidney* OR musculoskeletal))):ti
#39	HEPATOLENTICULAR DEGENERATION explode all trees
#40	(hepatolenticular degeneration* OR pseudoscleros* OR neurohepatic degeneration* OR lenticular degeneration* OR kinnier wilson disease* OR westphal strumpell syndrome* OR morbus wilson OR wilson disease*):ti
#41	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
#42	(bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit* OR bone mineral* OR bmd OR bone resorpt* OR (bone AND densit*)):ti
#43	BONE DENSITY explode all trees
#44	#42 OR #43
#45	OSTEOPOROSIS explode all trees
#46	(osteoporose* OR osteoporosis OR osteoporot* OR osteopeni* OR osteopathy OR osteopathies OR osteodystrophy OR osteodystrophia*):ti
#47	#45 OR #46
#48	#44 OR #47
#49	#41 AND #48
#50	fracture OR fractures OR fractured OR bone failure OR broken bone OR broken bones OR (break* NEAR bone*) OR vertebral collapse* OR vertebral deformit* OR vertebral deformity OR fish vertebrae
#51	FRACTURES, BONE explode all trees
#52	#50 OR #51
#53	#49 AND #52

2.) BIOSIS, CINAHL, EMBASE, Journals@Ovid, MEDLINE (OVID)[17]

- BIOSIS: 1987-2008
- CINAHL: 1982-2008
- EMBASE: 1988-2008
- Journals@Ovid 2008
- MEDLINE: 1950-2008

Recherchezeitraum: 1990-2008 (soweit von den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 31.05.2008

ID	Suchformulierung
1	exp GLUCOCORTICOIDS/
2	exp GLUCOCORTICOID/ OR exp BETAMETHASONE/ OR exp CLOPREDNOL/ OR exp CORTISONE/ OR exp DEFLAZACORT/ OR exp DEXAMETHASONE/ OR exp FLUOCORTOLONE/ OR exp METHYLPREDNISOLONE/ OR exp PREDNISOLONE/ OR exp PREDNISONE/ OR exp TRIAMCINOLONE/
3	exp GLUCOCORTICOIDS/ OR exp BETAMETHASONE/ OR exp DEXAMETHASONE/ OR exp FLUOCORTOLONE/ OR exp METHYLPREDNISOLONE/ OR exp PREDNISOLONE/ OR exp PREDNISONE/ OR exp TRIAMCINOLONE/ OR exp TRIAMCINOLONE ACETONIDE/
4	(glucocorticoid OR betamethasone OR cloprednol OR cortisone OR deflazacort OR dexamethasone OR fluocortolone OR methylprednisolone OR prednisolone OR prednisone OR triamcinolone).cc,hw,kf,mc,mq,oh,rn.

(Fortsetzung)

[17] Es wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen.

ID	Suchformulierung
5	(glucocorticoid$ OR corticosteroid$ OR betamethasone OR cloprednol OR cortisone OR deflazacort OR dexamethasone OR fluocortolone OR methylprednisolone OR prednisolone OR prednisone OR triamcinolone).m_titl.
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5
7	exp ANTICONVULSANTS/
8	exp ANTICONVULSIVE AGENT/ OR exp CARBAMAZEPINE/ OR exp DIAZEPAM/ OR exp ETHOSUXIMIDE/ OR exp FELBAMATE/ OR exp GABAPENTIN/ OR exp LAMOTRIGINE/ OR exp MESUXIMIDE/ OR exp NITRAZEPAM/ OR exp OXCARBAZEPINE/ OR exp PHENOBARBITAL/ OR exp PHENYTOIN/ OR exp PREGABALIN/ OR exp PRIMIDONE/ OR exp SULTIAME/ OR exp TIAGABINE/ OR exp TOPIRAMATE/ OR exp TRIMETHADIONE/ OR exp VALPROATE SEMISODIUM/ OR exp VALPROIC ACID/ OR exp VIGABATRIN/ OR exp ZONISAMIDE/
9	exp ANTICONVULSANTS/ OR exp BROMIDES/ OR exp CARBAMAZEPINE/ OR exp CLONAZEPAM/ OR exp DIAZEPAM/ OR exp ETHOSUXIMIDE/ OR exp NITRAZEPAM/ OR exp PHENOBARBITAL/ OR exp PHENYTOIN/ OR exp PRIMIDONE/ OR exp TRIMETHADIONE/ OR exp VALPROIC ACID/ OR exp VIGABATRIN/
10	(anticonvulsant$ OR bromides OR clonazepam OR zonisamide OR midazolam OR clobazam OR anticonvulsive agent$ OR anticonvulsant drug$ OR anticonvulsive drug$ OR antiepileptic agent$ OR antiepileptics OR antiepileptic drug$).cc,hw,kf,mc,mq,oh,rn,ti.
11	(anticonvulsive agent$ OR carbamazepine OR diazepam OR ethosuximide OR felbamate OR gabapentin OR lamotrigine OR mesuximide OR nitrazepam OR oxcarbazepine OR phenobarbital OR phenytoin OR pregabalin OR primidone OR sultiame OR tiagabine OR topiramate OR trimethadione OR valproate semisodium OR valproic acid OR vigabatrin OR zonisamide).cc,hw,kf,mc,mq,oh,rn,ti.
12	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
13	exp AROMATASE INHIBITORS/ OR exp AROMATASE INHIBITOR/ OR exp AMINOGLUTETHIMIDE/ OR exp ANASTROZOLE/ OR exp EXEMESTANE/ OR exp FADROZOLE/ OR exp FORMESTANE/ OR exp LETROZOLE/ OR exp PYRIDOGLUTETHIMIDE/ OR exp VOROZOLE/
14	(aromatase inhibitor$ OR aminoglutethimide OR anastrozole OR exemestane OR fadrozole OR formestane OR letrozole OR pyridoglutethimide OR vorozole).cc,hw,kf,mc,mq,oh,rn,ti.
15	(hydroxyandrostenedion$ OR glutethimide OR plomestane OR intraovarian peptide$).cc,hw,kf,mc,mq,oh,rn,ti.
16	13 or 14 or 15
17	*RHEUMATIC DISEASES/ OR exp ARTHRITIS, RHEUMATOID/
18	(rheumatic disease$ OR rheumatoid arthritis OR rheumat$ nodule$ OR ankylosing spondylitis OR still's disease$ OR marie's disease$ OR bamberger$ disease$ OR marie strumpell disease$ OR ankylosing spondyliti$ OR spondylarthritis ankylopoietica OR rheumatoid spondyliti$ OR bechterew disease$ OR bechterew$ disease$ OR marie struempell disease OR polyarthritis).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
19	(lupus erythematosus OR libman sacks disease$ OR lupus nephritis OR lupus vasculitis).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
20	exp ANKYLOSING SPONDYLITIS/ OR exp SPONDYLITIS, ANKYLOSING/
21	*SPONDYLARTHRITIS/ OR *SPONDYLARTHROPATHIES/ OR exp SPONDYLITIS, ANKYLOSING/
22	exp LUPUS ERYTHEMATOSUS NEPHRITIS/ OR exp SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
23	exp LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC/ OR exp LUPUS NEPHRITIS/ OR exp LUPUS VASCULITIS, CENTRAL NERVOUS SYSTEM/
24	(spondylarthriti$ OR spondylarthropath$ OR spondylitis ankylosan$).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
25	17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24
26	*ENDOCRINE DISEASE/
27	*ENDOCRINE SYSTEM DISEASES/ OR exp DIABETES MELLITUS/ OR exp HYPOGONADISM/ OR exp HYPERPARATHYROIDISM/
28	exp HYPERTHYROIDISM/
29	*DIABETES MELLITUS/ OR exp DIABETES MELLITUS, INSULIN-DEPENDENT/ OR exp DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT/ OR exp DIABETIC NEPHROPATHIES/
30	*DIABETES MELLITUS/ OR exp DIABETES MELLITUS, TYPE 1/
31	(endocrine disease$ OR endocrine system disease$ OR hypogonadism OR hyperparathyroidism).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
32	diabet$.m_titl.
33	26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32
34	exp INFLAMMATORY BOWEL DISEASES/ OR exp COLITIS, ULCERATIVE/ OR exp CROHN DISEASE/
35	ENTERITIS/ OR exp COLITIS/ OR exp COLON CROHN DISEASE/ OR exp CROHN DISEASE/ OR exp PROCTITIS/ OR exp ULCERATIVE COLITIS/
36	*GASTROINTESTINAL DISEASES/ OR exp ESOPHAGEAL DISEASES/ OR exp INTESTINAL DISEASES/ OR *GASTROINTESTINAL DISEASE/ OR exp GASTROENTERITIS/ OR exp GASTRECTOMY/
37	exp ESOPHAGITIS/ OR exp ENTERITIS/ OR exp INFLAMMATORY BOWEL DISEASES/ OR exp ILEITIS/ OR exp PROCTITIS/ OR exp CELIAC DISEASE/
38	(inflammatory bowel disease$ OR colitis OR crohn$ disease$ OR gastrointestinal disease$ OR gastrointestinal disorder$ OR gastroenteritis OR esophagitis OR enteritis OR ileitis OR ileocolitis OR proctitis OR celiac disease$ OR gluten enteropath$ OR gluten sensitive enteropath$ OR gastrectom$ OR postgastrectom$).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
39	*LIVER DISEASES/ OR exp FATTY LIVER/ OR exp HEPATITIS, CHRONIC/ OR exp HEPATOPULMONARY SYNDROME/ OR exp HEPATORENAL SYNDROME/ OR exp LIVER CIRRHOSIS/
40	*LIVER DISEASE/ OR exp CHRONIC LIVER DISEASE/ OR exp LIVER FIBROSIS/ OR exp WILSON DISEASE/
41	(liver disease$ OR fatty liver OR chronic$ hepatitis OR hepatopulmonary syndrome$ OR hepatorenal syndrome$ OR liver cirrhosis OR liver fibros$ OR liver insufficien$ OR hepatic insufficien$ OR hepatic cirrhos$ OR liver fibrosis).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
42	exp CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE/
43	exp PULMONARY DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE/ OR exp BRONCHITIS, CHRONIC/ OR exp PULMONARY EMPHYSEMA/
44	(chronic obstructive pulmonary disease$ OR chronic bronchitis OR pulmonary emphysem$ OR chronic obstructive airway disease$ OR chronic obstructive lung disease$ OR chronic airflow obstruction$ OR copd OR coad).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
45	exp ORGAN TRANSPLANTATION/ OR exp HEART TRANSPLANTATION/ OR exp KIDNEY TRANSPLANTATION/ OR exp LIVER TRANSPLANTATION/ OR exp LUNG TRANSPLANTATION/ OR exp PANCREAS TRANSPLANTATION/ OR exp CUSHING SYNDROME/ OR exp CUSHING'S SYNDROME/
46	(((organ$ OR heart OR kidney OR renal OR liver OR lung OR pancreas) adj3 (transplant$ OR graft$)) OR cushing$ syndrome$).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
47	exp ANOREXIA NERVOSA/
48	anorexia nervosa.cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
49	exp HIV INFECTIONS/
50	exp human immunodeficiency virus infection/ OR exp human immunodeficiency virus 1 infection/ OR exp human immunodeficiency virus 2 infection/
51	(human immunodeficiency virus infection OR hiv infection$ OR acquired immunodeficiency syndrome$ OR aids).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti. OR hiv.ti.
52	exp CYSTIC FIBROSIS/
53	(cystic fibrosis OR mucoviscidos$ OR (fibrocyst$ disease$ adj2 pancrea$)).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti. OR hiv.ti.
54	exp VITAMIN D DEFICIENCY/
55	exp OSTEOMALACIA/
56	exp RENAL OSTEODYSTROPHY/
57	(vitamin d deficien$ OR osteomalac$ OR renal osteodystroph$).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
58	exp KIDNEY DISEASES/
59	exp KIDNEY DISEASE/ OR exp CHRONIC KIDNEY DISEASE/
60	(kidney disease$ OR renal disease$ OR renal insufficien$ OR diabetes insipidus OR diabetic nephropath$).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
61	exp SCLERODERMA, SYSTEMIC/
62	exp SYSTEMIC SCLEROSIS/
63	(systemic$ scleroderma$ OR systemic sclero$ OR (scleros$ adj3 (skin OR lung$ OR heart OR gastrointestinal OR kidney$ OR musculoskeletal))).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
64	exp HEPATOLENTICULAR DEGENERATION/
65	(hepatolenticular degeneration$ OR pseudoscleros$ OR neurohepatic degeneration$ OR lenticular degeneration$ OR kinnier wilson disease$ OR westphal strumpell syndrome$ OR morbus wilson OR wilson disease$).cc,hw,kf,mc,mq,oh,ds,ti.
66	exp HEMIPLEGIA/ OR exp PARAPLEGIA/
67	(hemiplegia OR hemiplegias OR hemipareses OR hemiparesis OR paraplegia OR paraplegias OR parapareses OR paraparesis OR quadriplegia OR quadriplegias OR tetraplegia OR tetraplegias OR quadriparesis OR quadripareses OR locked in syndrome$ OR plegia OR plegias OR paresis OR pareses OR brown-sequard$ paralys$ OR brown sequard syndrome$ OR mills syndrome$).cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq,oh,ti.
68	6 OR 12 OR 16 OR 25 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
69	(bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit$ OR bone mineral$ OR bmd OR bone resorpt$ OR (bone adj3 densit$)).ti.
70	exp BONE DENSITY/
71	69 OR 70
72	68 AND 71
73	exp FRACTURES/ OR exp FRACTURES, BONE/
74	exp FRACTURE/ OR exp AVULSION FRACTURE/ OR exp CLAVICLE FRACTURE/ OR exp COMMINUTED FRACTURE/ OR exp COMPOUND FRACTURE/ OR exp FOOT FRACTURE/ OR exp FRACTURE DISLOCATION/ OR exp FRAGILITY FRACTURE/ OR exp LIMB FRACTURE/ OR exp OPEN FRACTURE/ OR exp PATHOLOGIC FRACTURE/ OR exp STRESS FRACTURE/
75	(fracture OR fractures OR fractured OR bone failure OR broken bone OR broken bones OR (break$ adj2 bone$) OR vertebral collapse$ OR vertebral deformities OR vertebral deformity OR fish vertebrae).ti,ab,cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq.
76	(knochenbruch$ OR fraktur$).ot.
77	73 OR 74 OR 75 OR 76
78	72 AND 77
79	exp SECONDARY OSTEOPOROSIS/
80	(secondar$ osteoporos$ OR induced osteoporos$ OR associated osteoporos$).ti,ab,cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq.
81	exp CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/
82	exp OSTEOPOROSIS/ OR exp IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/ OR exp INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/ OR exp POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/ OR exp PRIMARY OSTEOPOROSIS/ OR exp SENILE OSTEOPOROSIS/
83	exp OSTEOPENIA/
84	(osteopose$ OR osteoporosis OR osteoporotic$).cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq,oh.
85	(osteoporos OR osteoporosis).bt. OR osteoporose.bo. OR osteoporosis.cb. OR osteoporose.bt. OR osteoporosis.la. OR osteoporosis.lb. OR osteoporosis.lc. OR osteoporosis.mi.
86	osteoporotic.bt. OR osteoporotic.la. OR osteoporotic.lb. OR osteoporotic.lc. OR osteoporotic.mi.
87	(osteoporose$ OR osteoporosis OR osteoporot$ OR osteopeni$ OR osteopathy OR osteopathies OR osteodystrophy OR osteodystrophia$).ti.
88	82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87
89	limit 88 to male
90	88 AND (men OR man OR male).ti.
91	79 OR 80 OR 81 OR 89 OR 90
92	77 AND 91
93	70 OR (bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit$ OR bone mineral$ OR bmd OR bone resorpt$ OR (bone adj3 densit$)).ti,ab.
94	92 AND 93
95	78 OR 94

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
96	TECHNOLOGY ASSESSMENT BIOMEDICAL.sh.
97	exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/ OR exp BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT/
98	(biomedical technology assess$ OR health technology assess$).ec,fs,hw,kf,mc,ab,bt,bo,ot,tw,ti.
99	review literature.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt.
100	exp "REVIEW LITERATURE"/
101	META ANALYSIS.pt. OR META ANALYSIS.sh. OR META ANALYSIS 1.sh. OR META ANALYSIS PUBLICATION TYPE.sh.
102	(meta-analy$ OR metaanaly$).ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt,ab,bt,bo,ot,tw,ti.
103	exp META ANALYSIS/ OR exp META ANALYSIS AS TOPIC/
104	systematic review$.ec,fs,hw,kf,lt,mc,pt,ab,bt,bo,ot,tw,ti.
105	(systematic review OR (systematic adj3 review$) OR systematically review$ OR evidence-based OR meta-analy$ OR metaanaly$ OR hta OR technology assessment$ OR effectiveness OR efficacy).m_titl.
106	exp "SYSTEMATIC REVIEW"/
107	96 OR 97 OR 98 OR 99 OR 100 OR 101 OR 102 OR 103 OR 104 OR 105 OR 106
108	95 AND 107
109	exp COHORT ANALYSIS/ OR exp COHORT STUDIES/ OR exp LONGITUDINAL STUDY/ OR exp PROSPECTIVE STUDY/ OR exp FOLLOW UP/
110	exp LONGITUDINAL STUDIES/ OR exp PROSPECTIVE STUDIES/ OR exp FOLLOW-UP STUDIES/
111	(cohort OR longitudinal OR follow-up OR prospective).ti.
112	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL$/ OR exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIAL$/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC/ OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt. OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/ OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.pt.
113	exp RANDOMIZATION/ or exp DOUBLE-BLIND METHOD/ or RANDOM ALLOCATION/ or exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
114	((controlled$ adj5 trial$) or (controlled adj5 stud$) or (random$ adj5 trial$) or (random$ adj5 stud$)).ab,bt,bo,ot,tw,ti.
115	109 OR 110 OR 111 OR 112 OR 113 OR 114
116	95 AND 115
117	108 OR 116
118	remove duplicates from 117

3.) AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)[18]

- AMED: 1985-2008
- BIOSIS Previews: 1990-2007 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Cochrane Library Central: 1948-2007[19] (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Current Contents Medizin: 2000-2007[19] (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- EMBASE: 1983-2007[19]
- EMBASE Alert: 2008
- Heclinet: 1969-2001 (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- Hogrefe-Verlagsdatenbank: 1999-2008
- Karger-Verlagsdatenbank: 1998-2008
- Kluwer-Verlagsdatenbank: 1997-2008
- Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank: 1998-2008
- MEDLINE: 1983-2007[19] (in Nachrecherche nicht mehr durchsucht)
- SciSearch: 1983-2008
- Springer Verlagsdatenbank: 1997-2008
- Springer-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008
- Thieme-Verlagsdatenbank: 2002-2008
- Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint: 2008

Recherchezeitraum: 1990-2007 (soweit von den Datenbanken abgebildet)
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
1	CT D GLUCOCORTICOIDS
2	CT D GLUCOCORTICOID OR CT D BETAMETHASONE OR CT D CLOPREDNOL OR CT D CORTISONE OR CT D DEFLAZACORT OR CT D DEXAMETHASONE OR CT D FLUOCORTOLONE OR CT D METHYLPREDNISOLONE OR CT D PREDNISOLONE OR CT D PREDNISONE OR CT D TRIAMCINOLONE
3	CT D BETAMETHASONE OR CT D DEXAMETHASONE OR CT D FLUOCORTOLONE OR CT D METHYLPREDNISOLONE OR CT D PREDNISOLONE OR CT D PREDNISONE OR CT D TRIAMCINOLONE OR CT D TRIAMCINOLONE ACETONIDE
4	glucocorticoid?/TI OR corticosteroid?/TI OR betamethasone/TI OR cloprednol/TI OR cortisone/TI OR deflazacort/TI OR dexamethasone/TI OR fluocortolone/TI OR methylprednisolone/TI OR prednisolone/TI OR prednisone/TI OR triamcinolone/TI
5	1 TO 4
6	CT D ANTICONVULSIVE AGENT OR CT D CARBAMAZEPINE OR CT D DIAZEPAM OR CT D ETHOSUXIMIDE OR CT D FELBAMATE OR CT D GABAPENTIN OR CT D LAMOTRIGINE OR CT D MESUXIMIDE OR CT D NITRAZEPAM OR CT D OXCARBAZEPINE OR CT D PHENOBARBITAL

(Fortsetzung)

[18] Auf die Hinzunahme der bereits im Rahmen einer anderen Teilrecherche durchsuchten Datenbanken (The Cochrane Library, OVID-Datenbanken, CCMed) wurde aufgrund der geringen Trefferzahlen verzichtet.
[19] Es wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen.

ID	Suchformulierung
7	CT D PHENYTOIN OR CT D PREGABALIN OR CT D PRIMIDONE OR CT D SULTIAME OR CT D TIAGABINE OR CT D TOPIRAMATE OR CT D TRIMETHADIONE OR CT D VALPROATE SEMISODIUM OR CT D VALPROIC ACID OR CT D VIGABATRIN OR CT D ZONISAMIDE
8	CT D ANTICONVULSANTS OR CT D BROMIDES OR CT D CARBAMAZEPINE OR CT D CLONAZEPAM OR CT D DIAZEPAM OR CT D ETHOSUXIMIDE OR CT D NITRAZEPAM OR CT D PHENOBARBITAL OR CT D PHENYTOIN OR CT D PRIMIDONE
9	CT D TRIMETHADIONE OR CT D VALPROIC ACID OR CT D VIGABATRIN
10	anticonvulsive agent?/TI OR carbamazepine/TI OR diazepam/TI OR ethosuximide/TI OR felbamate/TI OR gabapentin/TI OR lamotrigine/TI OR mesuximide/TI OR nitrazepam/TI OR oxcarbazepine/TI OR phenobarbital/TI
11	phenytoin/TI OR pregabalin/TI OR primidone/TI OR sultiame/TI OR tiagabine/TI OR topiramate/TI OR trimethadione/TI OR valproate semisodium/TI OR valproic acid/TI OR vigabatrin/TI OR zonisamide/TI
12	anticonvulsant?/TI OR bromides/TI OR clonazepam/TI OR zonisamide/TI OR midazolam/TI OR clobazam/TI OR anticonvulsive agent?/TI OR anticonvulsant drug?/TI OR anticonvulsive drug?/TI OR antiepileptic agent?/TI OR antiepileptics/TI OR antiepileptic drug?/TI
13	6 TO 12
14	CT D AROMATASE INHIBITORS
15	CT D AROMATASE INHIBITOR OR CT D AMINOGLUTETHIMIDE OR CT D ANASTROZOLE OR CT D EXEMESTANE OR CT D FADROZOLE OR CT D FORMESTANE OR CT D LETROZOLE OR CT D PYRIDOGLUTETHIMIDE OR CT D VOROZOLE?
16	aromatase inhibitor?/TI OR aminoglutethimide/TI OR anastrozole/TI OR exemestane/TI OR fadrozole/TI OR formestane/TI OR letrozole/TI OR pyridoglutethimide/TI OR vorozole/TI
17	hydroxyandrostenedion?/TI OR glutethimide/TI OR plomestane/TI OR intraovarian peptide?/TI
18	CT=RHEUMATIC DISEASES OR CT D ARTHRITIS, RHEUMATOID
19	rheumatic disease?/TI OR rheumatoid arthritis/TI OR rheumat? nodule?/TI OR ankylosing spondylitis/TI OR still? disease?/TI OR marie? disease?/TI OR bamberger? disease?/TI OR marie strumpell disease?/TI
20	ankylosing spondyliti?/TI OR spondylarthritis ankylopoietica/TI OR rheumatoid spondyliti?/TI OR bechterew disease?/TI OR bechterew? disease?/TI OR marie struempell disease/TI OR polyarthritis/TI
21	lupus erythematosus/TI OR libman sacks disease?/TI OR lupus nephritis/TI OR lupus vasculitis/TI
22	CT D SPONDYLITIS, ANKYLOSING OR CT D ANKYLOSING SPONDYLITIS OR CT=SPONDYLARTHRITIS OR CT=SPONDYLARTHROPATHIES
23	CT D LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC OR CT D LUPUS ERYTHEMATOSUS NEPHRITIS OR CT D SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
24	CT D LUPUS NEPHRITIS OR CT D LUPUS VASCULITIS, CENTRAL NERVOUS SYSTEM
25	spondylarthriti?/TI OR spondylarthropath?/TI OR spondylitis ankylosan?/TI
26	14 TO 17
27	18 TO 25
28	CT=ENDOCRINE DISEASE OR CT D ENDOCRINE SYSTEM DISEASES OR CT D DIABETES MELLITUS OR CT D HYPOGONADISM OR CT D HYPERPARATHYROIDISM

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
29	CT D HYPERTHYROIDISM OR CT=DIABETES MELLITUS OR CT D DIABETES MELLITUS, INSULIN-DEPENDENT OR CT D DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN-DEPENDENT OR CT D DIABETIC NEPHROPATHIES
30	CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 1
31	endocrine disease?/TI OR endocrine system disease?/TI OR hypogonadism/TI OR hyperparathyroidism/TI
32	diabet?/TI
33	28 TO 32
34	CT D INFLAMMATORY BOWEL DISEASES OR CT D COLITIS, ULCERATIVE OR CT D CROHN DISEASE
35	CT D ENTERITIS OR CT D COLITIS OR CT D COLON CROHN DISEASE OR CT D CROHN DISEASE OR CT D PROCTITIS OR CT D ULCERATIVE COLITIS
36	CT=GASTROINTESTINAL DISEASES OR CT D ESOPHAGEAL DISEASES OR CT D INTESTINAL DISEASES OR CT=GASTROINTESTINAL DISEASE OR CT D GASTROENTERITIS
37	CT D ESOPHAGITIS OR CT D INFLAMMATORY BOWEL DISEASES OR CT D ILEITIS OR CT D PROCTITIS OR CT D CELIAC DISEASE
38	inflammatory bowel disease? OR colitis/TI OR crohn? disease?/TI OR gastrointestinal disease?/TI OR gastroenteritis/TI OR esophagitis/TI OR enteritis/TI OR ileitis/TI
39	ileocolitis/TI OR proctitis/TI OR celiac disease?/TI OR gluten enteropath?/TI OR gluten sensitive enteropath?/TI
40	CT=LIVER DISEASES OR CT D FATTY LIVER OR CT D HEPATITIS, CHRONIC OR CT D HEPATOPULMONARY SYNDROME OR CT D HEPATORENAL SYNDROME OR CT D LIVER CIRRHOSIS
41	CT=LIVER DISEASE OR CT D CHRONIC LIVER DISEASE OR CT D LIVER FIBROSIS OR CT D WILSON DISEASE
42	liver disease?/TI OR fatty liver/TI OR chronic? hepatitis/TI OR hepatopulmonary syndrome?/TI OR hepatorenal syndrome?/TI OR liver cirrhosis/TI OR liver fibros?/TI OR liver insufficien?/TI
43	hepatic insufficien?/TI OR hepatic cirrhos?/TI OR liver fibrosis/TI
44	CT D CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE OR CT D PULMONARY DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE OR CT D BRONCHITIS, CHRONIC OR CT D PULMONARY EMPHYSEMA
45	chronic obstructive pulmonary disease?/TI OR chronic bronchitis/TI OR pulmonary emphysem?/TI OR chronic obstructive airway disease?/TI OR chronic obstructive lung disease?/TI OR chronic airflow obstruction?/TI OR copd/TI OR coad/TI
46	CT D ORGAN TRANSPLANTATION OR CT D HEART TRANSPLANTATION OR CT D KIDNEY TRANSPLANTATION OR CT D LIVER TRANSPLANTATION OR CT D LUNG TRANSPLANTATION OR CT D PANCREAS TRANSPLANTATION OR CT D CUSHING SYNDROME OR CT D CUSHING? SYNDROME?
47	(((organ?/TI OR heart/TI OR kidney/TI OR renal/TI OR liver/TI OR lung/TI OR pancreas/ti) AND (transplant?/TI OR graft?/ti)) OR cushing? syndrome?/TI)
48	CT D ANOREXIA NERVOSA

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
49	anorexia/TI
50	CT D HIV INFECTIONS OR CT D HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION OR CT D HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS 1 INFECTION OR CT D HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS 2 INFECTION
51	human immunodeficiency virus infection?/TI OR hiv infection?/TI OR acquired immunodeficiency syndrome?/TI OR aids/TI
52	CT D CYSTIC FIBROSIS
53	cystic fibrosis/TI OR mucoviscidos?/TI OR (fibrocyst? disease?/TI AND pancrea?/TI)
54	CT D VITAMIN AND DEFICIENCY OR CT D OSTEOMALACIA OR CT D RENAL OSTEODYSTROPHY
55	vitamin d deficien?/TI OR osteomalac?/TI OR renal osteodystroph?/TI
56	CT D KIDNEY DISEASES OR CT D KIDNEY DISEASE OR CT D CHRONIC KIDNEY DISEASE
57	kidney disease?/TI OR renal disease?/TI OR renal insufficien?/TI OR diabetes insipidus/TI OR diabetic nephropath?/TI
58	CT D SCLERODERMA, SYSTEMIC OR CT D SYSTEMIC SCLEROSIS
59	systemic? scleroderma?/TI OR systemic sclero?/TI OR (scleros?/TI AND (skin/TI OR lung?/TI OR heart/TI OR gastrointestinal/TI OR kidney?/TI OR musculoskeletal/TI))
60	CT D HEPATOLENTICULAR DEGENERATION
61	hepatolenticular degeneration?/TI OR pseudoscleros?/TI OR neurohepatic degeneration/TI OR lenticular degeneration?/TI OR kinnier wilson disease?/TI OR westphal strumpell syndrome?/TI OR morbus wilson/TI OR wilson disease?/TI
62	CT D HEMIPLEGIA OR CT D PARAPLEGIA
63	hemiplegia/TI OR hemiplegias/TI OR hemipareses/TI OR hemiparesis/TI OR paraplegia/tior paraplegias/TI OR parapareses/TI OR paraparesis/TI OR quadriplegia/TI OR quadriplegias/TI OR tetraplegia/TI OR tetraplegias/TI
64	quadriparesis/TI OR quadripareses/TI OR locked in syndrome?/TI OR plegia/TI OR plegias/TI OR paresis/TI OR pareses/TI OR brown-sequard? paralys?/TI OR brown sequard syndrome?/TI OR mills syndrome?/TI
65	5 OR 13 OR 26 OR 27 OR (33 TO 64)
66	bone status/TI OR bone mass/TI OR bone loss/TI OR bone densit?/TI OR bone mineral?/TI OR bmd/TI OR bone resorpt?/TI OR (bone/TI AND densit?/TI)
67	CT D BONE DENSITY
68	66 OR 67
69	65 AND 68
70	CT D FRACTURES OR CT D FRACTURES, BONE
71	CT D FRACTURE OR CT D AVULSION FRACTURE OR CT D CLAVICLE FRACTURE OR CT D COMMINUTED FRACTURE OR CT D COMPOUND FRACTURE OR CT D FOOT FRACTURE OR CT D FRACTURE DISLOCATION OR CT D FRAGILITY FRACTURE OR CT D LIMB FRACTURE
72	CT D OPEN FRACTURE OR CT D PATHOLOGIC FRACTURE OR CT D STRESS FRACTURE

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
73	fracture/TI OR fractures/TI OR fractured/TI OR bone failure/TI OR broken bone/TI OR broken bones/TI OR (break?/TI AND bone?/ti) OR vertebral collapse?/TI OR vertebral deformities/TI OR vertebral deformity/TI OR fish vertebrae/TI
74	knochenbruch?/TI OR fraktur?/TI
75	70 TO 74
76	75 AND 69
77	CT D SECONDARY OSTEOPOROSIS OR CT D CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS OR CT D OSTEOPOROSIS OR CT D IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS OR CT D INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS OR CT D POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS OR CT D PRIMARY OSTEOPOROSIS OR CT D SENILE OSTEOPOROSIS
78	CT D OSTEOPENIA
79	secondar? osteoporos? OR induced osteoporos? OR associated osteoporos?
80	osteoporose?/TI OR osteoporosis/TI OR osteoporot?/TI OR osteopeni?/TI OR osteopathy/TI OR osteopathies/TI OR osteodystrophy/TI OR osteodystrophia?/TI
81	77 TO 80
82	81 AND (men/TI OR man/TI OR male/TI)
83	81 AND CT=MALE
84	82 OR 83
85	CT D SECONDARY OSTEOPOROSIS OR CT D CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS
86	85 OR 79 OR 84
87	86 AND 76
88	CT D BONE DENSITY OR bone status OR bone mass OR bone loss OR bone densit? OR bone mineral? OR bmd OR bone resorpt? OR (bone AND densit?)
89	87 AND 88
90	76 OR 89
91	CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT BIOMEDICAL OR CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL OR CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
92	biomedical technology assess? OR health technology assess?
93	REVIEW LITERATURE/DT
94	CT D REVIEW LITERATURE
95	review literature
96	META ANALYSIS/DT OR CT D META ANALYSIS
97	meta-analysis OR metaanalysis
98	CT D META ANALYSIS
99	SYSTEMATIC REVIEW?/DT
100	CT D SYSTEMATIC REVIEW?
101	systematic review?

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
102	systematic review/TI OR (systematic?/TI AND review?/TI) OR systematic? review?/TI OR evidence based/TI OR meta analysis?/TI OR metaanalysis/TI OR hta/TI OR technology assessment?/TI OR effectiveness/TI OR efficacy/TI
103	biomedical technology assess? OR health technology assess?
104	meta-analy? OR metaanaly?
105	91 TO 104
106	CT D COHORT ANALYSIS OR CT D COHORT STUDIES OR CT D LONGITUDINAL STUDY OR CT D PROSPECTIVE STUDY OR CT D FOLLOW UP
107	CT D LONGITUDINAL STUDIES OR CT D PROSPECTIVE STUDIES OR CT D FOLLOW-UP STUDIES
108	cohort/TI OR longitudinal/TI OR follow-up/TI OR prospective/TI
109	DT=REVIEW LITERATURE
110	DT=META ANALYSIS
111	DT=META-ANALYSIS
112	CT D META-ANALYSIS?
113	evidence-based/TI OR meta-analysis?/TI
114	105 OR (109 TO 113)
115	114 AND 90
116	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
117	106 OR 107 OR 108 OR 116
118	117 AND 90
119	115 OR 118
120	check duplicates: unique in s=119

4.) CCMed (DIMDI)

- Current Contents Medizin 2000-2008

Recherchezeitraum: unbegrenzt
Datum der letzten Recherche: 05.06.2008

ID	Suchformulierung
1	knochendichte? ; osteodensit? ; knochenstatus ; knochenmasse ; bone mass ; bone mineral? ; bone loss
2	fracture? ; knochenbruch? ; knochenbruech? ; ?fraktur?
3	1 AND 2

Zweite Nachrecherche (Teilziele 1 bis 4)

1.) The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Recherchezeitraum: 2008-2009
Datum der letzten Recherche: 10.12.2009

ID	Suchformulierung
#1	MeSH descriptor **Densitometry** explode all trees
#2	MeSH descriptor **Osteoporosis** explode all trees with qualifiers: **DI,RA,US**
#3	(x-ray absorptiometry or dxa or densitometry):ti,ab
#4	(quantitative ultrasound or qus):ti,ab
#5	MeSH descriptor **Bone Density** explode all trees
#6	(bone density or bone mineral density or bmd):ti,ab
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
#8	(measur* or treatment or monitor* or assess* or evalua* or screen* or management):ti,ab
#9	(**#7** AND **#8**)
#10	MeSH descriptor **Fractures, Bone** explode all trees
#11	((hip or lumbar or spine or femoral or vertebral) and fracture*):ti,ab
#12	risk:ti,ab
#13	((**#10** OR **#11**) AND **#12**)
#14	MeSH descriptor **Osteoporosis** explode all trees
#15	MeSH descriptor **Menopause** explode all trees
#16	(osteoporosis or osteoporotic):ti,ab
#17	(menopausal or menopause or postmenopausal):ti,ab
#18	(#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)
#19	(#9 AND #18)
#20	(#19), from 2008 to 2009

2.) EMBASE (OVID)

- EMBASE 1980 to 2009 December 9

Recherchezeitraum: 05/2008-2009
Datum der letzten Recherche: 10.12.2009

ID	Suchformulierung
1	densitometry/
2	bone densitometry/
3	dual energy x ray absorptiometry/
4	exp osteoporosis/di
5	exp *fracture/di
6	(x-ray absorptiometry or dxa or densitometry).ti,ab.
7	(quantitative ultrasound or qus).ti,ab.
8	or/1-7 [Knochendichtemessung]
9	bone density/
10	(bone density or bone mineral density or bmd).ti,ab.
11	or/9-10 [Knochendichte]
12	(measur* or treatment or monitor* or assess* or evalua* or screen* or management).ti,ab.
13	(or/8,11) and 12 [Block 1]
14	exp fracture/
15	((hip or lumbar or spine or femoral or vertebral) and fracture*).ti,ab.
16	(or/14-15) and risk.ti,ab. [Frakturen]
17	exp osteoporosis/
18	exp menopausal syndrome/
19	(osteoporosis or osteoporotic).ti,ab.
20	(menopausal or menopause or postmenopausal).ti,ab.
21	or/17-20 [Osteoporose + Postmenopausal]
22	or/16,21 [Block 2]
23	and/13,22
24	("2008" or "2009").yr. and 23
25	(20080* or 20081*).em. and 23
26	24 not 25

3.) MEDLINE (OVID)

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Recherchezeitraum: 05/2008-2009
Datum der letzten Recherche: 10.12.2009

ID	Suchformulierung
1	exp *densitometry/
2	exp Osteoporosis/di, ra, us
3	(x-ray absorptiometry or dxa or densitometry).ti,ab.
4	(quantitative ultrasound or qus).ti,ab.
5	or/1-4 [Knochendichtemessung]
6	Bone Density/
7	(bone density or bone mineral density or bmd).ti,ab.
8	or/6-7 [Knochendichte]
9	(measur* or treatment or monitor* or assess* or evalua* or screen* or management).ti,ab.
10	(5 or 8) and 9 [Block 1]
11	exp Fractures, Bone/
12	((hip or lumbar or spine or femoral or vertebral) and fracture*).ti,ab.
13	(11 or 12) and risk.ti,ab. [Frakturen]
14	exp Osteoporosis/
15	exp Menopause/
16	(osteoporosis or osteoporotic).ti,ab.
17	(menopausal or menopause or postmenopausal).ti,ab.
18	or/14-17 [Osteoporose bzw. Postmenopausal]
19	13 or 18 [Block 2]
20	and/10,19
21	(200805* or 200806* or 200807* or 200808* or 200809* or 200810* or 200811* or 200812* or 2009*).ed. and 20
22	(2008* or 2009*).dp. and 20
23	(2008 jan* or 2008 feb* or 2008 mar* or 2008 apr*).dp. and 20
24	21 or (22 not 23)

4.) PUBMED

Recherchezeitraum: unbegrenzt
Datum der letzten Recherche: 10.12.2009

Suche	Suchformulierung
#1	Search Densitometry[tiab] or x-ray absorptiometry[tiab] or dxa[tiab] or bone density[tiab] or bone mineral density[tiab] or bmd[tiab] or quantitative ultrasound[tiab] or qus[tiab]
#2	Search measur*[tiab] or treatment[tiab] or monitor*[tiab] or assess*[tiab] or evalua*[tiab] or screen*[tiab] or management[tiab]
#3	Search #1 AND #2
#4	Search ((hip[tiab] or lumbar[tiab] or spine[tiab] or femoral[tiab] or vertebral[tiab]) AND fracture*[tiab]) AND risk[tiab]
#5	Search osteoporosis[tiab] or osteoporotic[tiab] or menopausal[tiab] or menopause[tiab] or postmenopausal[tiab]
#6	Search #4 or #5
#7	Search #3 and #6
#8	Search in process[sb]
#9	Search publisher[sb]
#10	Search #7 and (#8 or #9)

Dritte Nachrecherche (nur für Teilziel 1)

1.) The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Recherchezeitraum: 1990-2009
Datum der letzten Recherche: 15.03.2010

ID	Suchformulierung
#1	MeSH descriptor **Densitometry** explode all trees
#2	MeSH descriptor **Osteoporosis** explode all trees with qualifiers: **DI,RA,US**
#3	(x-ray absorptiometry or dxa or densitometry):ti,ab
#4	(quantitative ultrasound or qus):ti,ab
#5	MeSH descriptor **Bone Density** explode all trees
#6	(bone density or bone mineral density or bmd):ti,ab
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
#8	(measur* or treatment or monitor* or assess* or evalua* or screen* or management):ti,ab
#9	(**#7** AND **#8**)
#10	MeSH descriptor **Fractures, Bone** explode all trees
#11	((hip or lumbar or spine or femoral or vertebral) and fracture*):ti,ab
#12	risk:ti,ab
#13	((**#10** OR **#11**) AND **#12**)
#14	MeSH descriptor **Osteoporosis** explode all trees
#15	MeSH descriptor **Menopause** explode all trees
#16	(osteoporosis or osteoporotic):ti,ab
#17	(menopausal or menopause or postmenopausal):ti,ab
#18	(#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)
#19	(#9 AND #18)

2.) EMBASE (OVID)

- EMBASE 1980 to 2010 March 12

Recherchezeitraum: 1990-2009
Datum der letzten Recherche: 15.03.2010
Es wurde folgender Filter übernommen: *Treatment articles:* Wong et al. 2006 [404]– *Embase, High sensitivity strategy*

ID	Suchformulierung
4	densitometry/
5	bone densitometry/
6	dual energy x ray absorptiometry/
7	exp osteoporosis/di
8	exp *fracture/di
9	(x-ray absorptiometry or dxa or densitometry).ti,ab.
10	(quantitative ultrasound or qus).ti,ab.
11	or/4-10 [Knochendichtemessung]
12	bone density/
13	(bone density or bone mineral density or bmd).ti,ab.
14	or/12-13 [Knochendichte]
15	(measur* or treatment or monitor* or assess* or evalua* or screen* or management).ti,ab.
16	(or/11,14) and 15 [Block 1]

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
17	exp fracture/
18	((hip or lumbar or spine or femoral or vertebral) and fracture*).ti,ab.
19	(or/17-18) and risk.ti,ab. [Frakturen]
20	exp osteoporosis/
21	exp menopausal syndrome/
22	(osteoporosis or osteoporotic).ti,ab.
23	(menopausal or menopause or postmenopausal).ti,ab.
24	or/20-23 [Osteoporose + Postmenopausal]
25	or/19,24 [Block 2]
26	and/16,25
27	random*.tw.
28	clinical trial*.mp.
29	exp treatment outcome/
30	or/27-29
31	26 and 30

3.) MEDLINE (OVID)

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Recherchezeitraum: 1990-2009
Datum der letzten Recherche: 15.03.2010
Es wurde folgender Filter übernommen: *RCT*: Lefebvre et al. 2008 [405]- *Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE:* sensitivity- and precision-maximizing version *(2008 revision)*

ID	Suchformulierung
13	exp *densitometry/
14	exp Osteoporosis/di, ra, us
15	(x-ray absorptiometry or dxa or densitometry).ti,ab.
16	(quantitative ultrasound or qus).ti,ab.
17	or/13-16 [Knochendichtemessung]
18	Bone Density/
19	(bone density or bone mineral density or bmd).ti,ab.
20	or/18-19 [Knochendichte]
21	(measur* or treatment or monitor* or assess* or evalua* or screen* or management).ti,ab.

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
22	(17 or 20) and 21 [Block 1]
23	exp Fractures, Bone/
24	((hip or lumbar or spine or femoral or vertebral) and fracture*).ti,ab.
25	(23 or 24) and risk.ti,ab. [Frakturen]
26	exp Osteoporosis/
27	exp Menopause/
28	(osteoporosis or osteoporotic).ti,ab.
29	(menopausal or menopause or postmenopausal).ti,ab.
30	or/26-29 [Osteoporose bzw. Postmenopausal]
31	25 or 30 [Block 2]
32	and/22,31
33	12 and 32
33	randomized controlled trial.pt.
34	controlled clinical trial.pt.
35	randomized.ab.
36	placebo.ab.
37	clinical trial as topic/
38	randomly.ab.
39	trial.ti.
40	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
41	(animals not (humans and animals)).sh.
42	40 not 41 [Cochrane HSSS sens and prec maximizing version (2008 revision)]
43	33 and 42

4.) PUBMED

Recherchezeitraum: 1990-2009
Datum der letzten Recherche: 18.03.2010
Es wurde folgender Filter übernommen: *RCT*: Simon et al. 2008 [406] – *Identifikation von "In-Process-Citations" in Medline über "ALLE FREITEXTE"*

Suche	Suchformulierung
#1	Search Densitometry[tiab] or x-ray absorptiometry[tiab] or dxa[tiab] or bone density[tiab] or bone mineral density[tiab] or bmd[tiab] or quantitative ultrasound[tiab] or qus[tiab]
#2	Search measur*[tiab] or treatment[tiab] or monitor*[tiab] or assess*[tiab] or evalua*[tiab] or screen*[tiab] or management[tiab]
#3	Search #1 AND #2

(Fortsetzung)

Suche	Suchformulierung
#4	Search ((hip[tiab] or lumbar[tiab] or spine[tiab] or femoral[tiab] or vertebral[tiab]) AND fracture*[tiab]) AND risk[tiab]
#5	Search osteoporosis[tiab] or osteoporotic[tiab] or menopausal[tiab] or menopause[tiab] or postmenopausal[tiab]
#6	Search #4 or #5
#7	Search #3 and #6
#8	Search in process[sb]
#9	Search publisher[sb]
#10	Search #7 and (#8 or #9)
#11	Search trial[tiab] or random*[tiab] or placebo*[tiab]
#12	Search (groups[tiab])
#13	Search clin*[tiab] AND trial*[tiab]
#14	Search (singl*[tiab] or doubl*[tiab] or trebl*[tiab] or tripl*[tiab]) and (blind*[tiab] or mask*[tiab])
#15	Search #11 or #12 or #13 or #14
#16	Search #10 AND #15

Anhang G – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

In der folgenden Liste können Treffer mehrmals genannt, allerdings mit verschiedenen Ausschlussgründen versehen sein. Der Grund hierfür ist, dass sie aus Recherchen für verschiedene Teilziele stammen. Für die Ausschlussgründe „A1“ und „A2“, bei denen aus der Bezeichnung nicht hervorgeht, für welches Teilziel sie potenziell relevant waren, ist jeweils das Teilziel dokumentiert.

1. American College of Sports Medicine position stand: osteoporosis and exercise. Med Sci Sports Exerc 1995; 27(4): i-vii.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

2.) Diagnostic and therapeutic technology assessment: measurement of bone density with dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). JAMA 1992; 267(2): 286-288.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

3. DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Osteologie 2006; 15(3): 198-216.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

4. DXL Calscan: die Ferse; das Fersenbein als Messbereich [Online]. 2006 [Zugriff am 05.03.2009]. URL: http://www.zymed.de/Downloads/DXL_Die_Ferse.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

5. DXL Calscan: die Ferse; das Fersenbein in Übereinstimmung mit anderen Messbereichen [Online]. 2006. URL: http://www.zymed.de/Downloads/DXL_Die_Ferse.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

6. DXL Calscan: die Technologie; das Prinzip; wie man Messfehler durch Verwendung von Dualröntgen & Laser (DXL) reduziert [Online]. 2006 [Zugriff am 05.03.2009]. URL: http://www.zymed.de/Downloads/DXL_CalScan_die_Methode.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

7. DXL Calscan: die Technologie; Dualenergie-Röntgen und Laser, DXL-Technologie [Online]. 2006 [Zugriff am 05.03.2009]. URL: http://www.zymed.de/Downloads/DXL_CalScan_die_Methode.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

8. DXL Calscan study collection: version 4.1 [Online]. 23.05.2006 [Zugriff am 11.03.2009]. URL: http://www.zymed.de/Downloads/Calscan_study_collection_v4%5B1%5D.1_2006_05_23.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

9. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone 2000; 27(1): 119-122.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

10. Lifestyle advice fir fracture prevention. Drug Ther Bull 2002; 40(11): 83-86.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

11. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006; 13(3): 340-367.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

12. Monitoring der Osteoporose-Therapie: Knochendichte nur eingeschränkt aussagekräftig. Extracta Orthopaedica 2005; (10): 28.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

13. NORA study sounds alarm on risk of osteoporotic fractures. Dis Manag Advis 2002; 8(2): 17-21.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

14. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365(9471): 1621-1628.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

15. Osteodensitometry in healthy postmenopausal women: useful for avoiding unnecessary treatment. Prescrire Int 2008; 17(94): 70-72.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

16. Osteoporosis. Obstet Gynecol 2004; 104(4 Suppl): 66S-76S.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

17. Osteoporosis: prevention, diagnosis and treatment; a systematic literature review; SBU conclusions and summary [Schwedisch]. Lakartidningen 2003; 100(45): 3590-3595.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

18. Osteoporose: Therapiemonitoring und Compliance. Medical special 2002; 5(5): 14.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 2

19. Parathyroid hormone reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. BMJ 2006; 333(7563): 311.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

20. Report from the British Columbia Office of Health Technology Assessment (BCOHTA): executive summary; does evidence support the selective use of bone mineral density testing in well women? Int J Technol Assess Health Care 1998; 14(3): 584-586.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

21. Schon nach sechs Monaten weniger Frakturen: rasche Hilfe für müde Knochen. MMW Fortschr Med 2002; 144(48): 61.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

22. Sodium fluoride makes headway in osteoporosis study. J Am Dent Assoc 1995; 126(12): 1602-1604.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

23. Strontium ranelate prevents vertebral and nonvertebral fractures over 4-5 years in women with postmenopausal osteoporosis. Inpharma Weekly 2006; (1541): 12.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

24. Teriparatide could lessen fracture risk, improve QOL in osteoporosis. PharmacoEconomics and Outcomes News 2005; 1(470): 9.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

25. Therapiemonitoring bei Osteoporose: wie lassen sich die Veränderungen am Knochen erfassen? Extracta Orthopaedica 2005; (12): 12.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

26. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2006; 13(6): 862-877.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

27. Ultrasonography of peripheral sites for selecting patients for pharmacologic treatment for osteoporosis. TEC Bull (Online) 2002; 19(1): 25-28.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

28. Vergleichende Querschnittsuntersuchung der Knochendichte von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen mit DXA und Ultraschall. Osteologie 2000; 9(Suppl 1): 19.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

29. Aaseth J, Shimshi M, Gabrilove JL, Birketvedt GS. Fluoride: a toxic or therapeutic agent in the treatment of osteoporosis? Journal of Trace Elements in Experimental Medicine 2004; 17(2): 83-92.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

30. Abellan Perez M, Bayina Garcia FJ, Calabozo M, Carpintero Benitez P, Figueroa Pedrosa M, Fernandez Crisostomo MC et al. Multicentric comparative study of synthetic salmon calcitonin nasally administered in the treatment of established postmenopausic osteoporosis [Spanisch]. An Med Interna 1995; 12(1): 12-16.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

31. Abou JP, El Hage A, Wehbe J, Abdallah A, Maalouf G. Comparison between two methods of evaluating osteoporosis in physically disabled persons. Revue Medicale Libanaise 2001; 13(3): 88-91.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

32. Abrahamsen B, Stilgren LS, Hermann AP, Tofteng CL, Barenholdt O, Vestergaard P et al. Discordance between changes in bone mineral density measured at different skeletal sites in perimenopausal women: implications for assessment of bone loss and response to therapy: the Danish Osteoporosis Prevention Study. J Bone Miner Res 2001; 16(7): 1212-1219.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

33. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1997;

337(6): 382-387.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

34. Adachi JD. Alendronate for osteoporosis: safe and efficacious nonhormonal therapy. Can Fam Physician 1998; 44: 327-332.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

35. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 2001; 44(1): 202-211.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

36. Adachi JD, Papaioannou A. In whom and how to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19(6): 1039-1064.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

37. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. Aging Clin Exp Res 2005; 17(2): 150-156.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

38. Adami S, Bianchini D, Zanfisi C, Fracassi E. Pharmacologic prevention of osteoporotic fractures. G Gerontol 1996; 44(2): 97-100.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

39. Adami S, Prizzi R, Colapietro F. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. Calcif Tissue Int 2001; 69(4): 239-241.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

40. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res 2003; 18(1): 126-130.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

41. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, Robinson J, Lorenc RS, Mahoney P et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. Bone 2004; 34(5): 881-889.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

42. Adami S. Protelos: nonvertebral and hip antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. Bone 2006; 38(2 Suppl 1): S23-S27.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

43. Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management. Curr Med Res Opin 2009; 25(5): 1057-1072.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

44. Adams WC, Deck-Cote K, Winters KM. Anthropometric estimation of bone mineral content in young adult females. Am J Hum Biol 1992; 4(6): 767-774.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

45. Adis International. ALX 111: ALX1-11, parathyroid hormone (1-84) - NPS Allelix, PREOS, PTH, recombinant human parathyroid hormone, rhPTH (1-84). Drugs R D 2003; 4(4): 231-235.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

46. Adler RA, Funkhouser HL, Holt CM. Utility of heel ultrasound bone density in men. J Clin Densitom 2001; 4(3): 225-230.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

47. Adler RA, Funkhouser HL, Petkov VI, Elmore BL, Via PS, McMurtry CT et al. Osteoporosis in pulmonary clinic patients: does point-of-care screening predict central dual-energy X-ray absorptiometry? Chest 2003; 123(6): 2012-2018.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

48. Adler RA, Tran MT, Petkov VI. Performance of the Osteoporosis Self-assessment Screening Tool for osteoporosis in American men. Mayo Clin Proc 2003; 78(6): 723-727.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

49. Agnusdei D, Cepollaro C, Camporeale A, Gennari C. Ultrasonography techniques in the evaluation of the osteoporotic patient [Italienisch]. Minerva Endocrinol 1992; 17(4): 169-172.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

50. Agnusdei D, Bufalino L. Efficacy of ipriflavone in established osteoporosis and long-term safety. Calcif Tissue Int 1997; 61(Suppl 1): S23-S27.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

51. Agnusdei D, Iori N. Raloxifene: results from the MORE study. J Musculoskelet Neuronal Interact 2000; 1(2): 127-132.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "MORE" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 1

52. Agostinelli D, De Terlizzi F. QUS in monitoring raloxifene and estrogen-progestogens: a 4-year longitudinal study. Ultrasound Med Biol 2007; 33(8): 1184-1190.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

53. Ahmed LA, Emaus N, Berntsen GK, Bjornerem A, Fonnebo V, Jorgensen L et al. Bone loss and the risk of non-vertebral fractures in women and men: the Tromso study. Osteoporos Int 21.11.2009 [Epub ahead of print] .
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

54. Ahuja SP, Greenspan SL, Lin Y, Bowen A, Bartels D, Goyal RK. A pilot study of heel ultrasound to screen for low bone mass in children with leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28(7): 427-432.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

55. Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? Am J Transplant 2008; 8(12): 2647-2651.

Ausschlussgrund: SO5 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

56. Al Gabri S, Zadrazil J, Krejci K, Horak P, Bachleda P. Changes in bone mineral density and selected metabolic parameters over 24 months following renal transplantation. Transplant Proc 2005; 37(2): 1014-1019.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

57. Albanese CV, Cepollaro C, De Terlizzi F, Brandi ML, Passariello R. Performance of five phalangeal QUS parameters in the evaluation of gonadal-status, age and vertebral fracture risk compared with DXA. Ultrasound Med Biol 2009; 35(4): 537-544.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

58. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000; 58(1): 396-399.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

59. Alenfeld FE, Wüster C, Funck C, Pereira-Lima JF, Fritz T, Meeder PJ et al. Ultrasound measurements at the proximal phalanges in healthy women and patients with hip fractures. Osteoporos Int 1998; 8(5): 393-398.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

60. Alexander IM. Pharmacotherapeutic management of osteoprosis and osteopenia. Nurse Pract 2009; 34(6): 30-40.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

61. Alexandersen P, De Terlizzi F, Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. Comparison of quantitative ultrasound of the phalanges with conventional bone densitometry in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int 2005; 16(9): 1071-1078.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

62. Allen PD, Graham J, Farnell DJ, Harrison EJ, Jacobs R, Nicopolou-Karayianni K et al. Detecting reduced bone mineral density from dental radiographs using statistical shape models. IEEE Trans Inf Technol Biomed 2007; 11(6): 601-610.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

63. Alley RA, Chen EL, Beyer TD, Prinz RA. Does homocysteine contribute to bone disease in hyperparathyroidism? Am J Surg 2008; 195(3): 374-377.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

64. Allolio B, Dambacher M, Dreher R, Felsenberg D, Franke J, Kruse HP et al. Die Osteoporose des Mannes. Med Klin (Munich) 2000; 95(6): 327-33810935417.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

65. Alvarez L, Alcaraz M, Perez-Higueras A, Granizo JJ, De Miguel I, Rossi RE et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. Spine 2006; 31(10): 1113-1118.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

66. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. Ann Intern Med 2000; 133(12): 951-963.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

67. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(2): 503-510.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

68. Anaforoglu I, Kart Koseoglu H, Arat Z, Yucel AE. Re-evaluation of patients treated for osteoporosis: approaches vary with respect to need and physicians' specialties. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2008; 28(1): 18-23.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

69. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. Horm Metab Res 2009; 41(10): 721-729.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

70. Andersen MO, Thomsen K. Vertebroplasty: a new treatment for painful osteoporotic vertebral fractures? [Dänisch]. Ugeskr Laeger 2004; 166(6): 463-466.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

71. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(14): 1701-1712.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

72. Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Goula A, Kaltzidou V, Kaltsas D et al. Evaluation of bone mineral density of the lumbar spine in patients with beta-thalassemia major with dual-energy x-ray absorptiometry and quantitative computed tomography: a comparison study. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28(2): 73-78.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

73. Antoniucci DM, Vittinghoff E, Blackwell T, Black DM, Sellmeyer DE. Vitamin D insufficiency does not affect bone mineral density response to raloxifene. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(8): 4566-4572.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

74. Aoyagi K, Shiraki M, Ito M, Nakamura T. Statistical analysis for comparing antifracture efficacy among antiresorptive agents: alendronate versus alfacalcidol and calcitonin. Clin Drug Investig 2001; 21(6): 415-422.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

75. Appleton D, Lockwood B. Building bones with nutraceuticals. Pharm J 2006; 277(7409): 78-83.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

76. Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J, Nakazono K et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. J Bone Miner Metab 2006; 24(2): 118-124.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

77. Arana-Arri E, Gutiérrez Ibarluzea I, Ecenarro Mugaguren A, Asua Batarrita J. Predictive value of ultrasound densitometry as a method of selective screening for osteoporosis in primary care [Spanisch]. Aten Primaria 2007; 39(12): 655-659.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

78. Arboleya LR, Morales A, Fiter J. Effect of alendronate on bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of published studies [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2000; 114(Suppl 2): 79-84.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

79. Arici M, Erturk H, Altun B, Usalan C, Ulusoy S, Erdem Y et al. Bone mineral density in haemodialysis patients: a comparative study of dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(11): 1847-1851.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

80. Aringer M, Kiener HP, Koeller MD, Artemiou O, Zuckermann A, Wieselthaler G et al. High turnover bone disease following lung transplantation. Bone 1998; 23(5): 485-488.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

81. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. Chest 1996; 109(5): 1176-1183.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

82. Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legre V, Lafforgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. Osteoporos Int 2006; 17(11): 1659-1665.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

83. Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. Bone 1996; 18(6): 629-632.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

84. Arnaud CD. Osteoporosis: using "bone markers" for diagnosis and monitoring. Geriatrics 1996; 51(4): 24-30.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

85. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. AIDS 2007; 21(5): 617-623.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

86. Arthur RS, Piraino B, Candib D, Cooperstein L, Chen T, West C et al. Effect of low-dose calcitriol and calcium therapy on bone histomorphometry and urinary calcium excretion in osteopenic women. Miner Electrolyte Metab 1990; 16(6): 385-390.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

87. Asano S, Suzuki A, Itoh M. Biochemical markers of bone turnover in long term treatment with bisphosphonate [Japanisch]. Clin calcium 2009; 19(8): 1179-1185.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

88. Ascott-Evans BH, Sonnendecker EWW, De Villiers T. Hormone therapy in postmenopausal osteoporosis: 2008. Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa 2008; 13(1): 8-12.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

89. Ashford RU, Luchetti M, McCloskey EV, Gray RL, Pande KC, Dey A et al. Studies of bone density, quantitative ultrasound, and vertebral fractures in relation to collagen type I alpha 1 alleles in elderly women. Calcif Tissue Int 2001; 68(6): 348-351.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

90. Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. Osteoporos Int 2006; 17(6): 942-949.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

91. Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, Wu B, Barr RD. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. Int J Cancer 1998; 78(Suppl 11): 35-39.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

92. Au GK. Evaluation of the benefits and risks of hormone replacement therapy. Hong Kong Med J 2000; 6(4): 381-389.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

93. Augat P, Fan B, Lane NE, Lang TF, LeHir P, Lu Y et al. Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. Bone 1998; 22(4): 395-402.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

94. Aursnes I, Storvik G, Gasemyr J, Natvig B. A Bayesian analysis of bisphosphonate effects and cost-effectiveness in post-menopausal osteoporosis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2000; 9(6): 501-509.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

95. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD000227.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

96. Avioli LV. Osteoporosis and fractures: overview of current treatments [Italienisch]. Ann Ital Med Int 1993; 8(2): 121-128.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

97. Azcona C, Burghard E, Ruza E, Gimeno J, Sierrasesumaga L. Reduced bone mineralization in adolescent survivors of malignant bone tumors: comparison of quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25(4): 297-302.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

98. Bachmann LM. Raloxifene reduziert die Anzahl neuer Wirbelsäulenfrakturen aber hat keinen Einfluss auf die Inzidenz von Extremitätenfrakturen. Schweiz Rundsch Med Prax 2000; 89(21): 939.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "MORE" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 1

99. Backhus J, Mascow C, Gottschalk M. Untersuchung des Einflusses einer Chemotherapie (AG) auf die Knochendichte von Frauen mit primärem Mammakarzinom per DXA- und QUS- Messung: Ergebnisse einer Pilotstudie. Osteologie 2003; 12(Suppl 1): 32.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

100. Bae DC, Stein BS. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. J Urol 2004; 172(6 Pt 1): 2137-2144.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

101. Bae DC, Stein BS. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. J Urol 2004; 172(6 Pt 1): 2137-2144.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

102. Baedeker S. Bewertung und Qualitätssicherung von Knochendichtemeßgeräten: Untersuchungen an mobilen Meßeinheiten, ausgerüstet mit Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DEXA) und peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) [Dissertation]. Köln: Universität; 1995.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

103. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone 2004; 34(4): 728-735.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

104. Bagni B, Scutellari PN, Orzincolo C, Bonaccorsi G, Valpondi V, Calisesi M et al. Quantitative analysis of bone density in multiple myeloma [Italienisch]. Radiol Med (Torino) 1990; 80(4): 432-440.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

105. Bagni B, Bagni I, Caporali C, Pansini F, Corazzari T. Efficacy of calcaneal ultrasound in discriminating between osteoporotic and non-osteoporotic women diagnosed by DEXA.

Journal of Nuclear Medicine 1999; 40(5 Suppl): 133P.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

106. Bagur A, Vega E, Mautalen C. Discrimination of total body bone mineral density measured by dexa in vertebral osteoporosis. Calcif Tissue Int 1995; 56(4): 263-267.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

107. Bahr R. Recent advances: sports medicine. BMJ 2001; 323(7308): 328-331.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

108. Bajaj S, Saag KG. Osteoporosis: evaluation and treatment. Curr Womens Health Rep 2003; 3(5): 418-424.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

109. Balasch J. Sex steroids, hormone replacement therapy and fracture prevention: current perspectives. Clin Invest Ginecol Obstet 2003; 30(4): 104-116.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

110. Ballard PA, Steel SA, Langton CM, Purdie DW. The prevalence of osteopenia and osteoporosis according to WHO criteria, in women in their seventh decade and the sensitivity and specificity of bone densitometry referral criteria. Maturitas 1997; 27(Suppl 1): 50.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

111. Barkmann R, Felsenberg D, Roux C, Eastell R, Reid D, John R et al. Populationsbasierte Referenzdaten des Quantitativen Ultraschalls am Kalkaneus: Ergebnisse der OPUS Studie. Osteologie 2003; 12(Suppl 1): 35.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

112. Barnas U, Schmidt A, Seidl G, Kaider A, Pietschmann P, Mayer G. A comparison of quantitative computed tomography and dual X-ray absorptiometry for evaluation of bone mineral density in patients on chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 2001; 37(6): 1247-1252.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

113. Barrett-Connor E. Raloxifene: risks and benefits. Ann N Y Acad Sci 2001; 949: 295-303.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

114. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data From the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. J Bone Miner Res 2004; 19(8): 1270-1275.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

115. Bartl R, Bartl C, Mutschler W. Diagnostik und Therapie der Osteoporose: Strategie für eine effiziente Prävention von Folgefrakturen. Unfallchirurg 2003; 106(7): 526-541.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

116. Bartl R. Antiepileptika-induzierte Osteopathie: Formen, Pathogenese, Prophylaxe, Fruherkennung,Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132(27): 1475-1479.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

117. Baruffaldi F, Gnudi S, Toni A, Monducci A, Bernardi T. The state of the art of non-invasive diagnostics for bone densitometry: methods of photonic absorption. Chir Organi Mov 1995; 80(4): 427-448.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

118. Bassey EJ. Exercise for prevention of osteoporotic fracture. Age Ageing 2001; 30(S4): 29-31.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

119. Bauer DC, Glüer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. J Bone Miner Res 1995; 10(3): 353-358.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

120. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001; 134(7): 561-568.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

121. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001; 134(7): 561-568.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

122. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2004; 19(8): 1250-1258.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

123. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. Arch Intern Med 2004; 164(2): 146-152.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

124. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, Santora A, Delmas P, Ewing SK et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the Fracture Intervention Trial. J Bone Miner Res 2006; 21(2): 292-299.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "FIT" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 1

125. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, Santora A, Delmas P, Ewing SK et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the Fracture Intervention Trial. J Bone Miner Res 2006; 21(2): 292-299.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

126. Bauer DC. Review: human parathyroid hormone reduces fractures and increases bone mineral density in severe osteoporosis. ACP J Club 2006; 145(3): 71.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

127. Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(4): 1370-1375.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

128. Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll ES. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. Osteoporos Int 2007; 18(6): 771-777.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

129. Bauer DC, Garnero P, Harrison S, Cauley J, Eastell R, Ensrud K et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss and fracture in older men: the MrOS study. J Bone Miner Res 2009; 24(12): 2032-8.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

130. Beauchesne MF, Miller PF. Etidronate and alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacother 1999; 33(5): 587-599.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

131. Beaudreuil J. Nonpharmacological treatments for osteoporosis. Ann Readapt Med Phys 2006; 49(8): 581-588.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

132. Beck TJ, Stone KL, Oreskovic TL, Hochberg MC, Nevitt MC, Genant HK et al. Effects of current and discontinued estrogen replacement therapy on hip structural geometry: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2001; 16(11): 2103-2110.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

133. Beck TJ, Petit MA, Wu G, LeBoff MS, Cauley JA, Chen Z. Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. J Bone Miner Res 2009; 24(8): 1369-1379.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

134. Becker CB. Screening tools fail to accurately select menopausal women who need absorptiometry to detect osteoporosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2(2): 70-71.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "Rud 2005" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 3

135. Becker CB. Does supplementation with calcium alone or in combination with vitamin D reduce the risk of osteoporotic fracture? Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008; 4(4): 190-191.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

136. Beckmann MW, Mohrmann T, Jap D, Tutschek B, Bodden-Heidrich R, Dadze AG et al. Knochendichtemessung mittels Ultraschallosteodensitometrie: Ergebnisse einer Pilotstudie. Zentralbl Gynakol 1998; 120(6): 269-274.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

137. Bendich A, Leader S, Muhuri P. Supplemental calcium for the prevention of hip fracture: potential health-economic benefits. Clin Ther 1999; 21(6): 1058-1072.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

138. Benitez CL, Schneider DL, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. Osteoporos Int 2000; 11(3): 203-210.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

139. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, Hanley DA, Davison KS, Josse RG et al. Association between change in BMD and fragility fracture in women and men. J Bone Miner Res 2009; 24(2): 361-370.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

140. Bergot C, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet MH, Kuntz D. Measurement of vertebral bone density: quantitative tomodensitometry or dual-photon absorptiometry? J Radiol 1993; 74(4): 195-204.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

141. Bergot C, Laval-Jeantet AM, Hutchinson K, Dautraix I, Caulin F, Genant HK. A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. Calcif Tissue Int 2001; 68(2): 74-82.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

142. Berris KK, Repp AL, Kleerekoper M. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14(6): 446-450.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

143. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. J Urol 2002; 167(6): 2361-2367.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

144. Betancor Leon P, Betancor Santana E. Hormone replacement therapy: evidence is in command [Spanisch]. Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas 2005; 14(3): 46-51.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

145. Biermasz NR, Hamdy NA, Janssen YJ, Roelfsema F. Additional beneficial effects of alendronate in growth hormone (GH)-deficient adults with osteoporosis receiving long-term recombinant human GH replacement therapy: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(7): 3079-3085.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

146. Bjarnason K, Nilas L, Hassager C, Christiansen C. Dual energy X-ray absorptiometry of the spine: decubitus lateral versus anteroposterior projection in osteoporotic women; comparison to single energy X-ray absorptiometry of the forearm. Bone 1995; 16(2): 255-

260.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

147. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12(11): 922-930.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

148. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res 1992; 7(6): 633-638.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

149. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348(9041): 1535-1541.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

150. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fractureintervention trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(11): 4118-4124.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

151. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001; 12(7): 519-528.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

152. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX); a randomized trial. JAMA 2006; 296(24): 2927-2938.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

153. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006; 296(24): 2927-2938.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

154. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356(18): 1809-1822.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

155. Black DM. Screening and treatment in the elderly to reduce osteoporotic fracture risk. Br J Obstet Gynaecol 2007; 103(Suppl 13): 2-7.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

156. Blair MM, Carson DS, Barrington R. Bisphosphonates in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. J Fam Pract 2000; 49(9): 839-848.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

157. Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. The Evaluation of osteoporosis: dual energy x-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. London: Dunitz; 1999.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

158. Blake GM, Fogelman I. Clinical use of instruments that measure peripheral bone mass. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2002; 9(6): 502-511.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

159. Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, Fogelman I. A review of strontium ranelate and its effect on DXA scans. J Clin Densitom 2007; 10(2): 113-119.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

160. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. J Clin Densitom 2007; 10(1): 102-110.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

161. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. J Clin Densitom 2007; 10(1): 102-110.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

162. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. Postgrad Med J 2007; 83(982): 509-517.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

163. Blake GM, Fogelman I. How important are BMD accuracy errors for the clinical interpretation of DXA scans? J Bone Miner Res 2008; 23(N4): 457-462.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

164. Blanckaert F, Cortet B, Coquerelle P, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B. Ultrasound velocity through the phalanges in normal and osteoporotic patients. Calcif Tissue Int 1999; 64(1): 28-33.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

165. Bland JH. What role for bone-density-measurement in osteoporosis follow-up? Consultant 1997; 37(2): 224.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 2

166. Blau LA, Hoehns JD, Nazario M, Gagnon L. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. Ann Pharmacother 2003; 37(4): 564-570.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

167. BlueCross BlueShield Association. Screening for vertebral fracture with dual x-ray absorptiometry [Online]. 02.2006 [Zugriff am 10.09.2007]. URL: http://www.bcbs.com/tec/Vol20/20_14.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

168. Blumsohn A, Eastell R. The performance and utility of biochemical markers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice? Ann Clin Biochem 1997; 34(5): 449-459.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

169. Bobba RS, Beattie K, Parkinson B, Kumbhare D, Adachi JD. Tolerability of different dosing regimens of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis and malignant bone disease. Drug Saf 2006; 29(12): 1133-1152.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

170. Bodmer M, Meier C, Kraenzlin ME, Meier CR. Risk of fractures with glitazones: a critical review of the evidence to date. Drug Saf 2009; 32(7): 539-547.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

171. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(10): 4528-4535.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

172. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. Bone 2000; 27(5): 687-694.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

173. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Ther 2004; 26(1): 1-14.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

174. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Ther 2004; 26(1): 1-14.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

175. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 2008; 336(7638): 262-266.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

176. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? Respir Med 2008; 102(5): 651-657.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

177. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD000333.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

178. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(9): 3404-3410.
Ausschlussgrund: SO5 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

179. Bone HG, Downs RW, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(1): 265-274.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

180. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350(12): 1189-1199.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

181. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten years' experience with Alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. Obstet Gynecol Surv 2004; 59(8): 597-598.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

182. Book C, Algulin J, Nilsson JA, Saxne T, Jacobsson L. Bone mineral density in the hand as a predictor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2009; 48(9): 1088-1091.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

183. Boone RH, Cheung AM, Girlan LM, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. Dig Dis Sci 2006; 51(6): 1103-1112.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

184. Boonen S, Cheng X, Nicholson PH, Verbeke G, Broos P, Dequeker J. The accuracy of peripheral skeletal assessment at the radius in estimating femoral bone density as measured by dual-energy X-ray absorptiometry: a comparative study of single-photon absorptiometry and computed tomography. J Intern Med 1997; 242(4): 323-328.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

185. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. J Am Geriatr Soc 2004; 52(11): 1832-1839.

Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

186. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. J Am Geriatr Soc 2004; 52(11): 1832-1839.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

187. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. Osteoporos Int 2005; 16(10): 1291-1298.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

188. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desaiah D, Krege JH et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. J Am Geriatr Soc 2006; 54(5): 782-789.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

189. Boonen S, Kay R, Cooper C, Haentjens P, Vanderschueren D, Callewaert F et al. Osteoporosis management: a perspective based on bisphosphonate data from randomised clinical trials and observational databases. Int J Clin Pract Suppl 2009; 63(12): 1792-1804.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

190. Boothby LA. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. P T 2002; 27(10): 506-513.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

191. Borah B, Ritman EL, Dufresne TE, Jorgensen SM, Liu S, Sacha J et al. The effect of risedronate on bone mineralization as measured by micro-computed tomography with synchrotron radiation: correlation to histomorphometric indices of turnover. Bone 2005; 37(1): 1-9.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

192. Borgstrom F, Zethraeus N. Economic assessment based on a clinical study of risedronate: fracture prevention in elderly women with osteoporosis is cost-effective. Lakartidningen 2003; 100(1-2): 36-40.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

193. Borgstrom F, Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sykes D, Jonsson B. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. Pharmacoeconomics 2004; 22(17): 1153-1165.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

194. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. Osteoporos Int 2006; 17(5): 637-650.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

195. Borgstrom F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. Osteoporos Int 2006; 17(7): 996-1007.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

196. Boulos P, Adachi JD. Guidelines for the prevention and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18(5 Suppl 21): S79-S86.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

197. Boutsen Y. Current treatment: Raloxifene [Französisch]. Louv Med 2002; 121(8): 364-370.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

198. Boyack M, Lookinland S, Chasson S. Efficacy of raloxifene for treatment of menopause: a systematic review. J Am Acad Nurse Pract 2002; 14(4): 150-165.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

199. Boyanov M. Diagnostic relevance of a questionnaire for osteoporosis risk assessment: comparison with osteodensitometry data [Bulgarisch]. Rentgenologiya i Radiologiya 2001; 40(4): 290-294.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

200. Boyanov M, Papivanov P, Gentchev G. Assessment of forearm volumetric bone mineral density from standard areal densitometry data. J Clin Densitom 2002; 5(4): 391-402.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

201. Boyanov M, Shinkov A, Nestorova R. Knochendichtemessung: Quantitativer Ultraschall am Kalkaneus und distalen Radius; ein Vergleich mit der Zwei-Spektren-Röntgen-Absorptiometrie. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132(16): 869-873.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

202. Boyanov M. Estimation of lumbar spine bone mineral density by dual-energy X-ray absorptiometry: standard anteroposterior scans vs sub-regional analyses of whole-body scans. Br J Radiol 2008; 81(968): 637-642.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

203. Böttcher J, Heinrich B, Malich A, Bräunig E, Pfeil A, Mentzel HJ et al. Knochendichtemessung mittels Digitaler Radiographie im Vergleich zur peripheren Quantitativen Computertomographie (pQCT) und der Dual Energy X-ray Absorptiometrie (DEKA) [P 4.3]. Osteologie 2003; 12(Suppl 1): 102.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

204. Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Heinrich B, Malich A, Hansch A et al. Versuch der Differenzierung zwischen kortikoidinduzierter Osteopenie und periartikulärer Demineralisation mit Hilfe der Digitalen Radiogrammetrie (DXR) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Z Rheumatol 2004; 63(6): 473-482.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

205. Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Mentzel HJ, Eidner T, Kramer A et al. Evaluierung des kortikalen Knochendichteverlustes mittels Peripherem Quantitativen Ultraschall (QUS) und Dual Energy X-Ray Absorptiometrie (DXA) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis [P 3.20]. Osteologie 2005; 14(Suppl 1): 69-70.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

206. Böttcher J, Pfeil A, Lehmann G, Mentzel HJ, Eidner T, Kramer A et al. Evaluierung des kortikalen Knochendichteverlustes mittels Peripherem Quantitativen Ultraschall (QUS) und Dual Energy X-Ray Absorptiometrie (DXA) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis [P 3.20]. Osteologie 2005; 14(Suppl 1): 69-70.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

207. Brand C, Lowe A, Hall S. The utility of clinical decision tools for diagnosing osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord 2008; 9: 13.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

208. Brandao CMR, Lima MG, Da Silva AL, Silva GD, Guerra AA Jr, De Assis Acurcio F. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. Cad Saude Publica 2008; 24(Suppl 4): s592-s606.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

209. Brandt K. Validität der quantitativen Ultrasonographie (QUS) am Kalkaneus im Vergleich zur Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) in der Diagnose der Osteoporose und für die Prognose osteoporotischer Frakturen: eine epidemiologische Studie im Südwesten Deutschland [Dissertation]. Heidelberg: Universität; 2003.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

210. Brecht JG, Kruse HP, Felsenberg D, Mohrke W, Oestreich A, Huppertz E. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronate. Int J Clin Pharmacol Res 2003; 23(4): 93-105.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

211. Brecht JG, Kruse HP, Mohrke W, Oestreich A, Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. Int J Clin Pharmacol Res 2004; 24(1): 1-10.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

212. Brenckmann C, Papaioannou A. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD002010.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

213. Brismar TB, Ringertz H. Effect of bone density of the head on total body dexa measurements in 100 healthy swedish women. Acta Radiol 1996; 37(1): 101-106.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

214. Brixner D. Assessment of the prevalence and costs of osteoporosis treatment options in a real-world setting. Am J Manag Care 2006; 12(7 Suppl): S191-S198.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

215. Broe KE, Hannan MT, Kiely DK, Cali CM, Cupples LA, Kiel DP. Predicting fractures using bone mineral density: a prospective study of long-term care residents. Osteoporos Int 2000; 11(9): 765-771.
Ausschlussgrund: SO5 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

216. Broe KE, Hannan MT, Kiely DK, Cali CM, Cupples LA, Kiel DP. Predicting fractures using bone mineral density: a prospective study of long-term care residents
2864. Osteoporos Int 2000; 11(9): 765-771.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

217. Brooke-Wavell K, Jones PR, Hardman AE, Tsuritan, Yamada Y. Commencing, continuing and stopping brisk walking: effects on bone mineral density, quantitative ultrasound of bone and markers of bone metabolism in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001; 12(7): 581-587.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

218. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167(10 Suppl): S1-S34.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

219. Brownbill R, Ilich JZ. Validation of the use of the hand for estimating bone mineral density in other skeletal sites by DXA in healthy and osteoarthritic women. J Clin Densitom 1990; 5(3): 273-282.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

220. Brufsky AM. Zoledronic acid for cancer therapy: induced and postmenopausal bone loss. Expert Opin Pharmacother 2008; 9(6): 1013-1028.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

221. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. J Bone Miner Res 2002; 17(6): 1057-1064.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

222. Brunnemann S. Korrelation zwischen dem computertomographisch- und dem DXA-ermittelten Mineralgehalt des Schenkelhalses [Dissertation]. Berlin: Freie Universität; 1994.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

223. Bruyere O, Reginster JY. Fracture prevention in postmenopausal women. Clin Evid 2002; (7): 979-982.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

224. Bruyere O, Varela AR, Adami S, Detilleux J, Rabenda V, Hiligsmann M et al. Loss of hip bone mineral density over time is associated with spine and hip fracture incidence in osteoporotic postmenopausal women. Eur J Epidemiol 2009; 24(11): 707-12.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

225. Buist DS, LaCroix AZ, Brenneman SK, Abbott T III. A population-based osteoporosis screening program: who does not participate, and what are the consequences? J Am Geriatr Soc 2004; 52(7): 1130-1137.
Ausschlussgrund: DN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

226. Bultink IEM, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BAC, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005; 52(7): 2044-2050.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

227. Burckhardt P, Burnand B. The effect of treatment with calcitonin on vertebral fracture rate in osteoporosis. Osteoporos Int 1993; 3(1): 24-30.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

228. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Link TM, Majumdar S. Automated simulation of areal bone mineral density assessment in the distal radius from high-resolution peripheral quantitative computed tomography. Osteoporos Int 2009; 20(12): 2017-24.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

229. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. Ann Pharmacother 2009; 43(9): 1445-1455.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

230. Burlet N, Reginster JY. Strontium ranelate: the first dual acting treatment for postmenopausal osteoporosis. Clin Orthop 2006; 443: 55-60.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

231. Cadarette SM, Beaton DE, Gignac MA, Jaglal SB, Dickson L, Hawker GA. Minimal error in self-report of having had DXA, but self-report of its results was poor. J Clin Epidemiol 2007; 60(12): 1306-1311.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

232. Caglayan A, Kotevoglu N, Mahmutoglu A, Kuran B. Bone mineral density, vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2007; 53(1): 25-29.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

233. Caglayan A, Kotevoglu N, Mahmutoglu A, Kuran B. Bone mineral density, vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2007; 53(1): 25-29.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

234. Cakur B, Sahin A, Dagistan S, Altun O, Caglayan F, Miloglu O et al. Dental panoramic radiography in the diagnosis of osteoporosis. J Int Med Res 2008; 36(4): 792-799.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

235. Cakur B, Dagistan S, Sahin A, Harorli A, Yilmaz A. Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. Dentomaxillofac Radiol 2009; 38(5): 255-261.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

236. Camozzi V, Carraro V, Zangari M, Fallo F, Mantero F, Luisetto G. Use of quantitative ultrasound of the hand phalanges in the diagnosis of two different osteoporotic syndromes: Cushing's syndrome and postmenopausal osteoporosis. J Endocrinol Invest 2004; 27(6): 510-515.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

237. Camozzi V, De Terlizzi F, Zangari M, Luisetto G. Quantitative bone ultrasound at phalanges and calcaneus in osteoporotic postmenopausal women: influence of age and measurement site. Ultrasound Med Biol 2007; 33(7): 1039-1045.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

238. Camozzi V, Luisetto G, Zangari M, Lumachi F. Quantitative ultrasound technology in evaluating bone status and osteoporosis in patients with Cushing's syndrome. Ann N Y Acad Sci 2007; 1117: 352-356.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

239. Campbell BG, Ketchell D, Gunning K. Clinical inquiries: do calcium supplements prevent postmenopausal osteoporotic fractures? J Fam Pract 2003; 52(3): 234-237.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

240. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. Thorax 2004; 59(9): 761-768.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

241. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Hormone replacement therapy (HRT) or etidronate for osteoporosis in postmenopausal asthmatics on glucocorticoids: a randomised factorial trial. Scott Med J 2009; 54(1): 21-25.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

242. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Bone mineral density screening [Online]. 26.02.2003 [Zugriff am 10.09.2007]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/226_No18_bonemineral_preassess_e.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

243. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007; 18(10): 1319-1328.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

244. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. Acta Haematol 1995; 93(1): 20-24.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

245. Cardenas JL, Revilla M, Hernandez ER, Aguado F, Villa LF, Rico H. Comparison of three bone densitometry methods in osteoporotic women. Calcif Tissue Int 1997; 61(5): 358-361.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

246. Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. Osteoporos Int 1997; 7(3): 165-174.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

247. Carfora E, Sergio F, Bellini P, Sergio C, Falco D, Zarcone R. Effect of treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate and the incidence of fractures. Gazz Med Ital 1998; 157(4): 105-109.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

248. Carter ND, Khan KM, McKay HA, Petit MA, Waterman C, Heinonen A et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled trial. CMAJ 2002; 167(9): 997-1004.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

249. Castillo RF, De la Rosa RJE. Relation between body mass index and bone mineral density among haemodialysis patients with chronic kidney disease. J Ren Care 2009; 35(Suppl 1): 57-64.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

250. Castro Perez de Castro A. Update on the efficacy of drug treatments for non-vertebral osteoporotic fractures [Spanisch]. Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas 2007; 16(1): 12-19.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

251. Catargi B, Tabarin A, Basse-Cathalinat B, Ducassou D, Roger P. Development of bone mineral density after cure of Cushing's syndrome [Französisch]. Ann Endocrinol (Paris) 1996; 57(3): 203-208.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

252. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, Harris F, Shields K, Applegate W et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Am J Med 2001; 110(6): 442-450.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

253. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290(13): 1729-1738.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

254. Cawthon PM, Ewing SK, McCulloch CE, Ensrud KE, Cauley JA, Cummings SR et al. Loss of hip BMD in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. J Bone Miner Res 2009; 24(10): 1728-1735.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

255. Center JR, Nguyen TV, Pocock NA, Eisman JA. Volumetric bone density at the femoral neck as a common measure of hip fracture risk for men and women. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2776-2782.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

256. Cepollaro C, Gonnelli S, Rottoli P, Montagnani A, Caffarelli C, Bruni D et al. Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2005; 16(7): 743-748.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

257. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore) 2003; 82(5): 299-308.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

258. Cetin A, Erturk H, Celiker R, Sivri A, Hascelik Z. The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual X-ray absorptiometry. Rheumatol Int 2001; 20(2): 55-59.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

259. Chan K, Qin L, Lau M, Woo J, Au S, Choy W et al. A randomized, prospective study of the effects of Tai Chi Chun exercise on bone mineral density in postmenopausal women. Arch Phys Med Rehabil 2004; 85(5): 717-722.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

260. Chan SP, Teo CC, Ng SA, Goh N, Tan C, Deurenberg-Yap M. Validation of various osteoporosis risk indices in elderly Chinese females in Singapore. Osteoporos Int 2006; 17(8): 1182-1188.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

261. Chaovisitsaree S, Namwongprom SN, Morakote N, Suntornlimsiri N, Piyamongkol W. Comparison of osteoporosis self assessment tool for Asian (OSTA) and standard assessment in Menopause Clinic, Chiang Mai. J Med Assoc Thai 2007; 90(3): 420-425.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

262. Chappard C, Roux C, Laugier P, Paillard M, Houillier P. Bone status in primary hyperparathyroidism assessed by regional bone mineral density from the whole body scan and QUS imaging at calcaneus. Joint Bone Spine 2006; 73(1): 86-94.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

263. Chapurlat RD, Ewing SK, Bauer DC, Cummings SR. Influence of smoking on the antiosteoporotic efficacy of raloxifene. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(9): 4178-4182.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

264. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int 2005; 16(7): 842-848.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

265. Chapurlat RD, Duboeuf F, Marion-Audibert HO, Kalpakcioglu B, Mitlak BH, Delmas PD. Effectiveness of instant vertebral assessment to detect prevalent vertebral fracture. Osteoporos Int 2006; 17(8): 1189-1195.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

266. Chapurlat RD. Treatment of osteoporosis with annual iv zoledronic acid: effects on hip fracture. Ther Clin Risk Manag 2009; 5(2): 169-175.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

267. Chapurlat RD. Single annual injectable treatment for postmenopausal osteoporosis. Expert Opin Drug Deliv 2008; 5(5): 583-591.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

268. Chau A. The role of calcitonin for fracture pain. Canadian Pharmacists Journal 2006; 139(1): 46-50.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

269. Chausmer AB. Bone density measurement techniques in the diagnosis and management of osteoporosis. J S C Med Assoc 2001; 97(3): 106-110.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

270. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2005; 20(6): 962-970.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

271. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2006; 21(11): 1785-1790.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

272. Chen P, Miller PD, Binkley NC, Kendler DL, Wong M, Krohn K. Use of lowest single lumbar spine vertebra bone mineral density T-score and other T-score approaches for diagnosing osteoporosis and relationships with vertebral fracture status. J Clin Densitom 2008; 11(4): 525-531.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

273. Chen S, Li S, Lei M, Wang L, Chen B, Wang H. Simple screening table for primary osteoporosis in senior people [Chinesisch]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2009; 34(5): 432-438.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

274. Chen YT, Miller PD, Barrett-Connor E, Weiss TW, Sajjan SG, Siris ES. An approach for identifying postmenopausal women age 50-64 years at increased short-term risk for osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2007; 18(9): 1287-1296.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

275. Cheng S, Suominen H, Ollikainen S, Goll J, Sipila S, Taaffe D et al. Comparison of ultrasound and bone mineral density assessment of the calcaneus with different regions of interest in healthy early menopausal women. J Clin Densitom 1999; 2(2): 117-126.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

276. Chesnut CH III, Azria M, Silverman S, Engelhardt M, Olson M, Mindeholm L. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. Osteoporos Int 2008; 19(4): 479-491.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

277. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Am J Med 2000; 109(4): 267-276.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

278. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19(8): 1241-1249.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

279. Chien MY, Yang RS, Tsauo JY. Home-based trunk-strengthening exercise for osteoporotic and osteopenic postmenopausal women without fracture: a pilot study. Clin Rehabil 2005; 19(1): 28-36.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

280. Chrischilles EA, Dasbach EJ, Rubenstein LM, Cook JR, Tabor HK, Black DM. The effect of alendronate on fracture-related healthcare utilization and costs: the fracture intervention trial. Osteoporos Int 2001; 12(8): 654-660.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

281. Christoforidis A, Perifanis V, Papadopoulou E, Dimitriadou M, Kazantzidou E, Vlachaki E et al. Poor correlations between measurements of bone quality by quantitative ultrasound sonography and dual energy X-ray absorptiometry in patients with beta-thalassaemia major. Eur J Haematol 2009; 82(1): 15-21.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

282. Chu JC, Li J, Ouyang LL, Wu TX. Parathyroid hormone for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review [Chinesisch]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2008; 8(10): 879-886.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

283. Cijevschi C, Mihai C, Zbranca E, Gogalniceanu P. Osteoporosis in liver cirrhosis. Rom J Gastroenterol 2005; 14(4): 337-341.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

284. Clay PG, Voss LE, Williams C, Daume EC. Valid treatment options for osteoporosis and osteopenia in HIV-infected persons. Ann Pharmacother 2008; 42(5): 670-679.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

285. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. Device-specific thresholds to diagnose osteoporosis at the proximal femur: an approach to interpreting peripheral bone measurements in clinical practice. Osteoporos Int 2006; 17(9): 1293-1302.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

286. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 1999; 42(11): 2309-2318.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

287. Col NF, Pauker SG, Goldberg RJ, Eckman MH, Orr RK, Ross EM et al. Individualizing therapy to prevent long-term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. Arch Intern Med 1999; 159(13): 1458-1466.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

288. Cole RE, Harris ST. Preventing nonvertebral osteoporotic fractures with extended-interval bisphosphonates: regimen selection and clinical application. Medscape J Med 2009; 11(1): 12.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

289. Cole RE. Improving clinical decisions for women at risk of osteoporosis: dual-femur bone mineral density testing. J Am Osteopath Assoc 2008; 108(6): 289-295.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

290. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol 2007; 8(2): 119-127.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

291. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol 2007; 8(2): 119-127.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

292. Collins TC, Ewing SK, Diem SJ, Taylor BC, Orwoll ES, Cummings SR et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. Circulation 2009; 119(17): 2305-2312.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

293. Compston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2005; 16(Suppl 1): S4-S6.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

294. Compston J. Does parathyroid hormone treatment affect fracture risk or bone mineral density in patients with osteoporosis? Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(6): 324-325.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

295. Compston JE. Pharmacological interventions for post-menopausal osteoporosis: an evidence-based approach. Rheumatology 2000; 39(12): 1309-1312.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

296. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 56(5): 565-569.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

297. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD002010.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

298. Cook RB, Collins D, Tucker J, Zioupos P. The ability of peripheral quantitative ultrasound to identify patients with low bone mineral density in the hip or spine. Ultrasound Med Biol 2005; 31(5): 625-632.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

299. Cortet B, Hachulla E, Barton I, Bonvoisin B, Roux C. Evaluation of the efficacy of etidronate therapy in preventing glucocorticoid-induced bone loss in patients with inflammatory rheumatic diseases: a randomized study. Rev Rhum Engl Ed 1999; 66(4): 214-219.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

300. Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, Lindsay R. Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. Osteoporos Int 1991; 2(1): 34-38.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

301. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone Miner Res 2001; 16(5): 925-931.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

302. Cosman F, Nieves J, Zion M, Woelfert L, Luckey M, Lindsay R. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. N Engl J Med 2005; 353(6): 566-575.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

303. Crandall C. Risedronate: a clinical review. Arch Intern Med 2001; 161(3): 353-360.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

304. Crandall C. Risedronate: a clinical review. Arch Intern Med 2001; 161(3): 353-360.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

305. Crandall C. The role of serial bone mineral density testing for osteoporosis. J Womens Health Gend Based Med 2001; 10(9): 887-895.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

306. Crandall C. Combination treatment of osteoporosis: a clinical review. J Womens Health Gend Based Med 2002; 11(3): 211-224.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

307. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. Arch Intern Med 2002; 162(20): 2297-2309.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

308. Crandall C. Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review. J Womens Health (Larchmt) 2004; 13(8): 939-953.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

309. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12(2): 140-151.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

310. Cranney A, Welch V, Wells G, Adachi J, Shea B, Simon L et al. Discrimination of changes in osteoporosis outcomes. J Rheumatol 2001; 28(2): 413-421.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

311. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolicki N, Griffith L et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD003376.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

312. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 570-578.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

313. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V et al. II: meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23(4): 508-516.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

314. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A et al. III: meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 517-523.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

315. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J et al. IV: meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 524-528.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

316. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B et al. VI: meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 540-551.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

317. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD004523.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

318. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD001983.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

319. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. CMAJ 2006; 175(1): 52-59.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

320. Cranney A, Adachi JD, Griffith L, Guyatt G, Krolicki N, Robinson VA et al. WITHDRAWN: Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD003376.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1b

321. Cranney A, Adachi JD, Guyatt G, Papaioannou A, Robinson VA, Shea BJ et al. WITHDRAWN: Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD004523.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1b

322. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. Osteoporos Int 2009; 20(2): 291-297.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

323. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. Am J Clin Nutr 2008; 88(2): 513S-519S.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

324. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2006; 144(4): 239-248.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

325. Croom KF, Scott LJ. Intravenous ibandronate in the treatment of osteoporosis: profile report. Drugs Aging 2006; 23(12): 997-1001.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

326. Cryer JR, Otter SJ, Bowen CJ. Use of quantitative ultrasound scans of the calcaneus to diagnose osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. J Am Podiatr Med Assoc 2007; 97(2): 108-114.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

327. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Res 1997; 12(9): 1321-1329.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

328. Cummings S. Lessons from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. Pract Nurse 1999; (Suppl Women's Health): 5-6.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "MORE" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 1

329. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Obstet Gynecol Surv 2000; 55(8): 498-499.
Ausschlussgrund: TM 4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

330. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Obstet Gynecol Surv 2000; 55(8): 498-499.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

331. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002; 112(4): 281-289.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

332. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 2002; 288(15): 1889-1897.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

333. Cummings SR. Folate plus vitamin B12 reduced hip fractures in patients with poststroke hemiplegia. ACP J Club 2005; 143(2): 31.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 4

334. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359(7): 697-708.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

335. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8): 756-765.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

336. Curtiss FR. Reducing the risk of fractures: the options narrow for cost-effective therapeutic alternatives. J Manage Care Pharm 2004; 10(2): 168-179.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

337. Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr: Kurzfassung [Online]. 2006 [Zugriff am 19.09.2006]. URL: http://lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Kurzfassung_DVO-Leitlinien_15-03-06.pdf.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

338. Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose [Online]. 2006 [Zugriff am 19.09.2006]. URL: http://lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/DVOgluco.pdf.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

339. Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr: S3-Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. [Online]. 2006 [Zugriff am 19.09.2006]. URL: http://lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Langfassung%20DVO%20Leitlinie%2011-05-06.pdf.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

340. Daens S, Peretz A, De Maertelaer V, Moris M, Bergmann P. Efficiency of quantitative ultrasound measurements as compared with dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of corticosteroid-induced bone impairment. Osteoporos Int 1999; 10(4): 278-283.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

341. Dalle Carbonare L, Giannini S, Sartori L, Nobile M, Ciuffreda M, Silva-Netto F et al. Lumbar osteoarthritis, bone mineral density, and quantitative ultrasound. Aging (Milano) 2000; 12(5): 360-365.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

342. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2006; 21(3): 397-405.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

343. Dam TT, Harrison S, Fink HA, Ramsdell J, Barrett-Connor E. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Osteoporos Int 09.10.2009 [Epub ahead of print] .
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

344. Damiano J, Kolta S, Porcher R, Tournoux C, Dougados M, Roux C. Diagnosis of vertebral fractures by vertebral fracture assessment. J Clin Densitom 2006; 9(1): 66-71.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

345. Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, Maris TG, Karantanas AH. Hip fracture discrimination by the Achilles Insight QUS imaging device. Eur J Radiol 2007; 63(N1): 59-

62.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

346. Dargent-Molina P, Piault S, Breart G. A comparison of different screening strategies to identify elderly women at high risk of hip fracture: results from the EPIDOS prospective study. Osteoporos Int 2003; 14(12): 969-977.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

347. Dargent-Molina P, Piault S, Breart G. A triage strategy based on clinical risk factors for selecting elderly women for treatment or bone densitometry: the EPIDOS prospective study. Osteoporos Int 2005; 16(8): 898-906.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

348. Dargent-Molina P, Piault S, Breart G. Identification of women at increased risk of osteoporosis: no need to use different screening tools at different ages. Maturitas 2006; 54(1): 55-64.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

349. Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43(6): 741-746.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

350. Davis SM, Brown TR. Use of etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Pharm Technol 1994; 10(3): 102-105.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

351. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337(10): 670-676.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

352. De Castro A. Maximum evidence and better quality in meta-analysis of Bisphosphonates for treatment of osteoporosis in postmenopausal women [Spanisch]. Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas 2007; 16(4): 71-81.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

353. De Kam D, Smulders E, Weerdesteyn V, Smits-Engelsman BC. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. Osteoporos Int 2009; 20(12): 2111-2125.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

354. De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CE, Van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1713-1720.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

355. De Luis Roman A, Aller de la Fuente R, De Luis J, Perez JL, Gonzalez M. Role of fluor in osteoporosis [Spanisch]. Endocrinologia y Nutricion 2004; 51(7): 426-432.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

356. De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int 2004; 15(8): 589-602.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

357. De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM et al. Alendronate more effective than alfacalcidol in the prevention of osteoporosis in patients with rheumatic disease who are starting glucocorticoid therapy [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2007; 151(21): 1178-1185.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

358. De Vries F, Van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lammers JW. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. Eur Respir J 2005; 25(5): 879-884.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

359. DeHart RM, Gonzalez EH. Osteoporosis: point-of-care testing. Ann Pharmacother 2004; 38(3): 473-481.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

360. Della Martina M, Fabiani G, Biasioli A, Piccoli V, Vascotto L, Driul L et al. Identification of patients with a high risk of osteoporosis: analysis of risk factors, ultrasonography and DEXA, in a female population in the North East of Italy. Minerva Ginecol 2008; 60(2): 97-104.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

361. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. Osteoporos Int 2004; 15(10): 792-798.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

362. Delmas PD, Zhengqing LI, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta analyses. J Bone Miner Res 2004; 19(2): 330-337.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

363. Delmas PD. Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2005; 16(Suppl 1): S16-S19.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

364. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HAP, Ringe JD et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(4): 1296-1304.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

365. Demetech. Effective use of DXL Calscan as a screening and fracture prevention tool [unveröffentlicht]. 2006.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

366. Devine A, Dick IM, Dhaliwal SS, Naheed R, Beilby J, Prince RL. Prediction of incident osteoporotic fractures in elderly women using the free estradiol index. Osteoporos Int 2005; 16(2): 216-221.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

367. Devine A, Dick IM, Dhaliwal SS, Naheed R, Beilby J, Prince RL. Prediction of incident osteoporotic fractures in elderly women using the free estradiol index. Osteoporos Int 2005; 16(2): 216-221.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

368. Devlin H, Allen P, Graham J, Jacobs R, Nicopoulou-Karayianni K, Lindh C et al. The role of the dental surgeon in detecting osteoporosis: the OSTEODENT study. Br Dent J 2008; 204(10): E16.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "OSTEODENT" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 3

369. Dewing J. Calcium and vitamin D reduced non-vertebral fractures and bone loss in the elderly. Evid Based Nurs 1998; 1(2): 48.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

370. Dhesi JK, Allain TJ, Mangoni AA, Jackson SH. The implications of a growing evidence base for drug use in elderly patients. Part 4. Vitamin D and bisphosphonates for fractures and osteoporosis. Br J Clin Pharmacol 2006; 61(5): 521-528.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

371. Di Bisceglie AM, Loyet M, Peters M. Long term follow up of bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis. Minerva Med 2004; 95(6): 529-534.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

372. Diacinti D, Pisani D, Barone-Adesi F, Del Fiacco R, Minisola S, David V et al. A new predictive index for vertebral fractures: the sum of the anterior vertebral body heights. Bone 2010; 46(3): 768-773.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

373. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. Cancer 2004; 100(5): 892-899.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

374. Dickler MN, Norton L. The MORE trial: multiple outcomes for raloxifene evaluation: breast cancer as a secondary end point; implications for prevention. Ann N Y Acad Sci 2001; 949: 134-142.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

375. Diessel E, Fuerst T, Njeh CF, Hans D, Cheng S, Genant HK. Comparison of an imaging heel quantitative ultrasound device (DTU-one) with densitometric and ultrasonic measurements. Br J Radiol 2000; 73(865): 23-30.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

376. Diez F. Guidelines for the diagnosis of osteoporosis by densitometric methods. J Manipulative Physiol Ther 2002; 25(6): 403-415.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

377. Ding H, Field TS. Bone health in postmenopausal women with early breast cancer: How protective is tamoxifen? Cancer Treat Rev 2007; 33(6): 506-513.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

378. Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(9): 3355-3363.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

379. Doggrell SA. Good clinical endpoints with denosumab in osteoporosis and cancer. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(17): 2939-2943.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

380. Doren M. An assessment of hormone replacement therapy to prevent postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 1999; 9(Suppl 2): S53-S61.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

381. Doren M, Samsioe G. Prevention of postmenopausal osteoporosis with oestrogen replacement therapy and associated compounds: update on clinical trials since 1995. Hum Reprod Update 2000; 6(5): 419-426.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

382. Doren M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. Hum Reprod 2003; 18(8): 1737-1746.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

383. Dougherty JA. Risedronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. Ann Pharmacother 2002; 36(3): 512-516.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

384. Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, Tziamalis MP, Stathakis CP, Diamanti-Kandarakis E et al. Associations between osteoprotegerin and femoral neck BMD in hemodialysis patients. J Bone Miner Metab 2008; 26(1): 66-72.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

385. Dreyfuss BJ, Rai DS. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. West J Med 1997; 167(3): 177-178.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

386. Drozdzowska B, Pluskiewicz W. Longitudinal changes in mandibular bone mineral density compared with hip bone mineral density and quantitative ultrasound at calcaneus and hand phalanges. Br J Radiol 2002; 75(897): 743-747.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

387. Drozdzowska B, Pluskiewicz W, Tarnawska B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. Dentomaxillofac Radiol 2002; 31(6): 361-367.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

388. Duan Y, Duboeuf F, Munoz F, Delmas PD, Seeman E. The fracture risk index and bone mineral density as predictors of vertebral structural failure. Osteoporos Int 2006; 17(1): 54-60.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

389. Duboeuf F, Jergas M, Schott AM, Wu CY, Glüer CC, Genant HK. A comparison of bone densitometry measurements of the central skeleton in post-menopausal women with and without vertebral fracture. Br J Radiol 1995; 68(811): 747-753.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

390. Dunn CJ, Goa KL. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. Drugs 2001; 61(5): 685-712.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

391. Durosier C, Hans D, Krieg MA, Schott AM. Prediction and discrimination of osteoporotic hip fracture in postmenopausal women. J Clin Densitom 2006; 9(4): 475-495.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

392. Durosier C, Hans D, Krieg MA, Ruffieux C, Cornuz J, Meunier PJ et al. Combining clinical factors and quantitative ultrasound improves the detection of women both at low and high risk for hip fracture. Osteoporos Int 2007; 18(12): 1651-1659.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

393. Dursun N, Dursun E, Yalcin S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. Int J Clin Pract 2001; 55(8): 505-509.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

394. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. J Bone Miner Res 2003; 18(6): 1051-1056.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

395. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). J Bone Miner Res 2006; 21(8): 1215-1223.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

396. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1051-1057.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

397. Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone

mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(9): 3215-3225.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

398. Eastham JA. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2007; 177(1): 17-24.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

399. Ebeling PR, Wark JD, Yeung S, Poon C, Salehi N, Nicholson GC et al. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in men with primary osteoporosis: a two-year randomized, double blind, double placebo study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(9): 4098-4103.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

400. Edwards BJ, Brooks ER, Langman CB. Osteoporosis screening of postmenopausal women in the primary care setting: a case-based approach. Gend Med 2004; 1(2): 70-85.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

401. Edwards BJ, Migliorati CA. Osteoporosis and its implications for dental patients. J Am Dent Assoc 2008; 139(5): 545-552.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

402. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. Ann Pharmacother 2003; 37(5): 711-724.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

403. Eiken PA. The effect of hormone replacement therapy on bone mineral content and on fractures [Dänisch]. Ugeskr Laeger 1997; 159(5): 570-576.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

404. Ekkernkamp M, Lühmann D, Raspe H. Methodenmanual für "HTA-Schnellverfahren" und exemplarisches "Kurz-HTA": die Rolle der quantitativen Ultraschallverfahren bei der Ermittlung des Risikos für osteoporotische Frakturen. Sankt Augustin: Asgard Verlag; 2003.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

405. Ekman A, Michaëlsson K, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Mallmin H. DXA of the hip and heel ultrasound but not densitometry of the fingers can discriminate female hip fracture patients from controls: a comparison between four different methods. Osteoporos Int 2001; 12(3): 185-191.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

406. El-Desouki MI, Sherafzal MS, Othman SA. Comparison of bone mineral density with dual energy x-ray absorptiometry, quantitative ultrasound and single energy x-ray absorptiometry. Saudi Med J 2005; 26(9): 1346-1350.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

407. El Desouki MI, Othman SM, Fouda MA. Bone mineral density and bone scintigraphy in adult Saudi female patients with osteomalacia. Saudi Med J 2004; 25(3): 355-358.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

408. Emkey R. Alendronate and risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical profiles of the once-weekly and once-daily dosing formulations. MedGenMed 2004; 6(3): 6.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

409. Emkey RD. Quarterly intravenous ibandronate for postmenopausal osteoporosis. Womens Health (Lond Engl) 2008; 4(3): 219-228.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

410. Engelke K, Libanati C, Liu Y, Wang H, Austin M, Fuerst T et al. Quantitative computed tomography (QCT) of the forearm using general purpose spiral whole-body CT scanners: accuracy, precision and comparison with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Bone 2009; 45(1): 110-118.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

411. Ensrud K, Riccardo Genazzani A, Geiger MJ, McNabb M, Dowsett SA, Cox DA et al. Effect of Raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Cardiol 2006; 97(4): 520-527.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

412. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Cumming RG. Alendronate reduced new fractures in postmenopausal women who had low bone-mineral density and existing vertebral fractures. Evid Based Med 1998; 3(4): 119.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

413. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. Neurology 2004; 62(11): 2051-2057.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

414. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. J Bone Miner Res 2004; 19(8): 1259-1269.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

415. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Arch Intern Med 2007; 167(2): 133-139.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

416. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the raloxifene use for the heart trial. J Bone Miner Res 2008; 23(1): 112-120.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

417. Epstein S. Postmenopausal osteoporosis: fracture consequences and treatment efficacy vary by skeletal site. Aging (Milano) 2000; 12(5): 330-341.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

418. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Ther 2006; 28(2): 151-173.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

419. Epstein S, Jeglitsch M, McCloskey E. Update on monthly oral bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis: focus on ibandronate 150 mg and risedronate 150 mg. Curr Med Res Opin 2009; 25(12): 2951-2960.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

420. Eriguchi R, Umakoshi J, Miura S, Sato Y. Raloxifene ameliorates progressive bone loss in postmenopausal dialysis patients with controlled parathyroid hormone levels. Clin Nephrol 2009; 72(6): 423-429.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

421. Erlichman M, Holohan TV. Bone densitometry: patients with end-stage renal disease. Health Technol Assess (Rockv) 1996; (8): 1-27.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

422. Ernst E. Exercise for female osteoporosis: a systematic review of randomised clinical trials. Sports Med 1998; 25(6): 359-368.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

423. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, Del Rio L, Setoain J et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. Osteoporos Int 2001; 12(10): 811-822.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

424. Estrada MD, Ferrer A, Borras A, Benitez D, Espallargues M. Guide for the indication of bone densitometry in the assessment of the risk of fracture and in the evolutional control of osteoporosis: update december 2004 [Spanisch] [Online]. 02.2006 [Zugriff am 20.04.2010]. URL: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gp0601esgrr.pdf.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

425. Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizadeh Zavareh S, Takkouche B, FitzGerald JM. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2008; 31(5): 409-414.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

426. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Rosenfeld JA. Can the prophylactic use of raloxifene, a selective estrogen-receptor modulator, prevent bone mineral loss and fractures in women with diagnosed osteoporosis or vertebral fractures? West J Med 2000; 173(3): 186-188.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "MORE" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 1

427. Ettinger MP, Felsenberg D, Harris ST, Wasnich R, Skag A, Hiltbrunner V et al. Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. J Rheumatol 2005; 32(10): 1968-1974.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

428. Evans EM, Ross KM, Heinrichs KL, McAuley E, Rosengren KS. Ultrasound of the calcaneus and bone mineral density differs in older black and white women but is not impacted by current physical activity. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1755-1760.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

429. Fadanelli ME, Bone HG. Combining bisphosphonates with hormone therapy for postmenopausal osteoporosis. Treat Endocrinol 2004; 3(6): 361-369.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

430. Fahrleitner-Pammer A, Piswanger-Sölkner JC, Pieber TR, Obermayer-Pietsch BM, Pilz S, Dimai HP et al. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Bone Miner Res 2009; 24(7): 1335-1344.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

431. Fahrleitner A, Prenner G, Kniepeiss D, Iberer F, Tscheliessnigg KH, Piswanger-Sölkner C. Serum osteoprotegerin levels in patients after liver transplantation and correlation to bone turnover, bone mineral density and fracture status. Wien Klin Wochenschr 2002; 114(15-16): 717-724.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

432. Fahrleitner A, Prenner G, Leb G, Tscheliessnigg KH, Piswanger-Sölkner C, Obermayer-Pietsch B et al. Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. Bone 2003; 32(1): 96-106.
Ausschlussgrund: SO3 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

433. Falkenbach A. Körperliche Belastung, Ernährung und Sonnenexposition zur Prävention der Osteoporose. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2001; 8(N4): 196-204.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

434. Fang Y, Rivadeneira F, Van Meurs JB, Pols HA, Ioannidis JP, Uitterlinden AG. Vitamin D receptor gene BsmI and TaqI polymorphisms and fracture risk: a meta-analysis. Bone 2006; 39(4): 938-945.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

435. Faulkner KG, McClung MR, Coleman LJ, Kingston-Sandahl E. Quantitative ultrasound of the heel: Correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. Osteoporos Int 1994; 4(1): 42-47.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

436. Fedelesova V, Chylova K, Dzurik. Treatment of postmenopausal osteoporosis with raloxifene [Slowakisch]. Bratisl Lek Listy 2000; 101(9): 527-528.

Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "MORE" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 1

437. Feller RB, McDonald JA, Sherbon KJ, McCaughan GW. Evidence of continuing bone recovery at a mean of 7 years after liver transplantation. Liver Transpl Surg 1999; 5(5): 407-413.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

438. Felsenberg D, Glüer C. Bildgebende Verfahren, Knochendichtemessung und quantitativer Ultraschall. Aktuelle Rheumatologie 2001; 26(3): 106-114.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

439. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 2005; 37(5): 651-654.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

440. Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: Determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. Clin Ther 2005; 27(1): 1-11.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

441. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health Study. Chest 2009; 136(6): 1456-1465.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

442. Ferrer A, Estrada MD, Borras A, Espallargues M. Bone densitometry measurement and osteoporosis monitoring guide for the assessment of risk fracture [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2009; 132(11): 428-436.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

443. Fey T. Quantitative Ultraschallmessung am Calcaneus zur Diagnostik der Osteoporose: klinische Wertigkeit im Vergleich zur planaren Osteodensitometrie [Dissertation]. Göttingen: Universität; 1998.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

444. Field-Munves E. Evidence-based decisions for the treatment of osteoporosis. Annals of Long Term Care 2001; 9(3): 70-79.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

445. Filipponi P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F et al. Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial. Bone 1996; 18(2): 179-184.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

446. Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Orwoll ES, Ensrud KE. Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. Osteoporos Int 2008; 19(9): 1277-

1282.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

447. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 2005; 97(22): 1652-1662.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

448. Fittipaldi MR, Fonderico F, Vitale G, Ciccarelli A, Lupoli GA, Cascella T et al. Osteoporosis treatment in elderly hyperthyroid male patients. J Endocrinol Invest 2002; 25(10 Suppl): 98-100.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

449. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol Surv 2000; 55(10): 630-632.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

450. Fogelman I, Fordham JN, Fraser WD, Spector TD, Christiansen C, Morris SA et al. Parathyroid hormone(1-84) treatment of postmenopausal women with low bone mass receiving hormone replacement therapy. Calcif Tissue Int 2008; 83(2): 85-92.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

451. Formica CA, Nieves JW, Cosman F, Garrett P, Lindsay R. Comparative assessment of bone mineral measurements using dual X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. Osteoporos Int 1998; 8(5): 460-467.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

452. Formiga F, Nolla JM, Mitjavila F, Bonnin R, Navarro MA, Moga I. Bone mineral density and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. Lupus 1996; 5(6): 623-626.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

453. Forster F. Vergleich der Knochendichtemeßverfahren DXA und pQCT bei generalisierten Osteopathien und Einfluß degenerativer Prozesse auf die Meßergebnisse [Dissertation]. Würzburg: Universität; 1995.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

454. Francis RM, Anderson FH, Patel S, Sahota O, Van Staa TP. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. QJM 2006; 99(6): 355-363.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

455. Franck H, Munz M, Scherrer M, Lilienfeld-Toal HV. Lateral spine dual energy X-ray absorptiometry bone mineral measurement with fan-beam design: effect of osteophytic calcifications on lateral and anteroposterior spine BMD. Rheumatol Int 1995; 15(4): 151-154.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

456. Frediani B, Falsetti P, Baldi F, Acciai C, Filippou G, Marcolongo R. Effects of 4-year treatment with once-weekly clodronate on prevention of corticosteroid-induced bone loss and

fractures in patients with arthritis: evaluation with dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. Bone 2003; 33(4): 575-581.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

457. Frediani B, Acciai C, Falsetti P, Baldi F, Filippou G, Siagkri C et al. Calcaneus ultrasonometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of vertebral fracture risk. Calcif Tissue Int 2006; 79(4): 223-229.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

458. Freitag O. Messung der Knochendichte am Kalkaneus mit der Dual-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA): Untersuchungen zur Präzision und zum diagnostischen Stellenwert bei Osteoporose [Dissertation]. Göttingen: Universität; 2000.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

459. Frisoli A Jr, Chaves PH, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass, and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60(5): 648-653.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

460. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination? Osteoporos Int 2000; 11(5): 425-433.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

461. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does the combination of quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry improve fracture discrimination? Osteoporos Int 2001; 12(6): 471-477.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

462. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. J Bone Miner Res 2001; 16(2): 406-416.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

463. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. A comparison of fracture discrimination using calcaneal quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in women with a history of fracture at sites other than the spine and hip. Calcif Tissue Int 2002; 71(3): 207-211.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

464. Frost RJ, Sonne C, Wehr U, Stempfle HU. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. Eur J Endocrinol 2007; 156(3): 309-314.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

465. Frost RJ, Sonne C, Wehr U, Stempfle HU. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. Eur J Endocrinol 2007; 156(3): 309-314.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

466. Fujita T, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y. Reappraisal of Katsuragi calcium study, a prospective, double-blind, placebo-controlled study of the effect of active absorbable

algal calcium (AAACa) on vertebral deformity and fracture. J Bone Miner Metab 2004; 22(1): 32-38.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

467. Fujita T, Orimo H, Inoue T, Kaneda K, Sakurai M, Morita R et al. Clinical effect of bisphosphonate and vitamin D on osteoporosis: reappraisal of a multicenter double-blind clinical trial comparing etidronate and alfacalcidol. J Bone Miner Metab 2007; 25(2): 130-137.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

468. Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Ross PD. Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. Curr Ther Res Clin Exp 2001; 62(8): 586-594.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

469. Fujiwara S. Effectiveness of screening for osteoporosis by bone density measurement for the prevention of fractures: a review of the evidence [Japanisch]. Nippon Eiseigaku Zasshi 2003; 58(3): 338-346.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

470. Fujiwara S. Fracture risk assessment tool [Japanisch]. Clin calcium 2006; 16(9): 67-71.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

471. Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Shiraki M, Taketani Y, Minaguchi H et al. A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2002; 13(12): 971-979.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

472. Fukunaga M. Bone mass measurement and evaluation of therapeutical response [Japanisch]. Nippon Rinsho 2004; 62(Suppl 2): 273-277.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

473. Fukunaga M. VERT(Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy)-MN(Multinational) Study and VERT-NA(North America) Study [Japanisch]. Nippon Rinsho 2004; 62(Suppl 2): 433-436.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

474. Funke M, Kopka L, Fey T, Grabbe E. Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA) in der Diagnostik der Osteoporose. Radiologe 1993; 33(8): 462-465.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

475. Funke M, Kopka L, Vosshenrich R, Fischer U, Ueberschaer A, Oestmann JW et al. Broadband ultrasound attenuation in the diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. Radiology 1995; 194(1): 77-81.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

476. Gajic-Veljanoski O, Sebaldt RJ, Davis AM, Tritchler D, Tomlinson G, Petrie A et al. Age and drug therapy are key prognostic factors for first clinical fracture in patients with

primary osteoporosis. Osteoporos Int 2007; 18(8): 1091-1100.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

477. Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol: a randomized controlled study. Ann Intern Med 1990; 113(9): 649-655.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

478. Gambacciani M, De Aloysio D, Elia D, Van der Mooren MJ, Hadji P, Wüster C. Quantitative ultrasound (QUS) of bone in the management of postmenopausal women. Maturitas 2004; 47(2): 139-149.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

479. Gandhi MK, Lekamwasam S, Inman I, Kaptoge S, Sizer L, Love S et al. Significant and persistent loss of bone mineral density in the femoral neck after haematopoietic stem cell transplantation: long-term follow-up of a prospective study. Br J Haematol 2003; 121(3): 462-468.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

480. Garcia-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, Robles E, Rufilanchas JJ, Hawkins F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. Calcif Tissue Int 1997; 60(2): 155-159.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

481. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. Ann Fam Med 2006; 4(3): 253-262.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

482. Gates BJ, Sonnett TE, DuVall CAK, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. Am J Geriatr Pharmacother 2009; 7(6): 293-323.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

483. Gatti D, Sartori E, Braga V, Corallo F, Rossini M, Adami S. Radial bending breaking resistance derived by densitometric evaluation predicts femoral neck fracture. Osteoporos Int 2001; 12(10): 864-869.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

484. Gaudio A, Morabito N. Pharmacological management of severe postmenopausal osteoporosis. Drugs Aging 2005; 22(5): 405-417.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

485. Geater S, Leelawattana R, Geater A. Validation of the OSTA index for discriminating between high and low probability of femoral neck and lumbar spine osteoporosis among Thai postmenopausal women. J Med Assoc Thai 2004; 87(11): 1286-1292.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

486. Gemalmaz A, Discigil G, Sensoy N, Basak O. Identifying osteoporosis in a primary care setting with quantitative ultrasound: relationship to anthropometric and lifestyle factors. J

Bone Miner Metab 2007; 25(3): 184-192.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

487. Genant HK, Guglielmi G, Jergas M. Bone densitometry and osteoporosis. Berlin: Springer; 1998.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

488. Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. Curr Med Res Opin 2005; 21(7): 1027-1034.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

489. Gennari L, Martini G. Does calcium supplementation reduce the risk of osteoporotic fracture and bone loss? Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4(2): 70-71.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

490. Geraets WGM, Verheij JGC, Van der Stelt PF, Horner K, Lindh C, Nicopoulou-Karayianni K et al. Selecting regions of interest on intraoral radiographs for the prediction of bone mineral density. Dentomaxillofac Radiol 2008; 37(7): 375-379.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

491. Gerayli F, Loven B. Do inhaled steroids increase the risk of osteoporosis? J Fam Pract 2007; 56(2): 131-136.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

492. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1506-1512.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

493. Geusens PP. Review of guidelines for testing and treatment of osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2003; 1(2): 59-65.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

494. Geusens PPMM, Lems WF. Fractures in postmenopausal women with osteoporosis are prevented by an annual infusion of zoledronic acid [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2007; 151(26): 1445-1448.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

495. Ghazi M, Mounach A, Nouijai A, Ghozlani I, Bennani L, Achemlal L et al. Performance of the osteoporosis risk assessment tool in Moroccan men. Clin Rheumatol 2007; 26(12): 2037-2041.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

496. Giannatempo GM, Guglielmi G, Scarale MG, Cammisa M. Sensitivity and specificity in diagnosis of osteoporosis: a comparative study between QCT and DEXA in 550 women. Eur J Endocrinol 1994; 130(Suppl 2): 266.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

497. Gilfillin C, Body JJ, Boonen S, Valimaki M, Roux C, Felsenberg D et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2002; 17(11): 1988-1996.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

498. Giljevic Z, Vlak T. Treatment of osteoporosis by risedronate: speed, efficacy and safety [Kroatisch]. Reumatizam 2006; 53(2): 66-71.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

499. Glatzle J, Piert M, Meile T, Besenthal I, Schafer JF, Konigsrainer A et al. Prevalence of vertebral alterations and the effects of calcium and vitamin D supplementation on calcium metabolism and bone mineral density after gastrectomy. Br J Surg 2005; 92(5): 579-585.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

500. Glüer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A et al. Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative US findings. Radiology 1996; 199(3): 725-732.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

501. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS study. J Bone Miner Res 2004; 19(5): 782-793.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

502. Glüer MG, Minne HW, Glüer CC, Lazarescu AD, Pfeifer M, Perschel FH et al. Prospective identification of postmenopausal osteoporotic women at high vertebral fracture risk by radiography, bone densitometry, quantitative ultrasound, and laboratory findings: results from the PIOS study
881. J Clin Densitom 2005; 8(4): 386-395.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

503. Gnudi S, Ripamonti C, Gualtieri G, Malavolta N. Geometry of proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women. Br J Radiol 1999; 72(860): 729-733.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

504. Gnudi S, Ripamonti C, Malavolta N. Quantitative ultrasound and bone densitometry to evaluate the risk of nonspine fractures: a prospective study. Osteoporos Int 2000; 11(6): 518-523.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

505. Gnudi S, Ripamonti C. Quantitative ultrasound at the phalanxes discriminates osteoporotic women with vertebral but not with hip fracture. Ultrasound Med Biol 2004; 30(3): 357-361.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

506. Gnudi S, Sitta E, Fiumi N. Bone density and geometry in assessing hip fracture risk in post-menopausal women. Br J Radiol 2007; 80(959): 893-897.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

507. Goebel G, Schweiger U, Kruger R, Fichter MM. Predictors of bone mineral density in patients with eating disorders. Int J Eat Disord 1999; 25(2): 143-150.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

508. Goerres G, Altermatt M, Müller-Brand J, Tyndall A, Theiler R. Skelettaler Ultraschall und Osteoporose-Diagnostik: Korrelation von zwei quantitativen Ultraschallverfahren mit der Knochendichte. Praxis (Bern 1994) 1998; 87(35): 1089-1095.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

509. Goerres GW, Frey D, Hany TF, Seifert B, Hauselmann HJ, Studer A et al. Digital X-ray radiogrammetry better identifies osteoarthritis patients with a low bone mineral density than quantitative ultrasound. Eur Radiol 2007; 17(4): 965-974.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

510. Gold DT, Alexander IM, Ettinger MP. How can osteoporosis patients benefit more from their therapy? Adherence issues with bisphosphonate therapy. Ann Pharmacother 2006; 40(6): 1143-1150.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

511. Gomez-Vaquero C, Martinez-Aguila D, Rozadilla A, Romera M, Narvaez J, Nolla JM. Evaluation of two proposals based on clinical factors for selecting what male patients with rheumatoid arthritis should undergo a bone densitometry [Spanisch]. Reumatologia Clinica 2007; 3(2): 63-66.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

512. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Martini S, Gennari L, Mangeri M et al. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-year longitudinal study. Osteoporos Int 2002; 13(5): 415-421.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

513. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Bruni D, Caffarelli C, Breschi M et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. Calcif Tissue Int 2003; 73(2): 133-139.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

514. Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Caffarelli C, Merlotti D et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. Osteoporos Int 2005; 16(8): 963-968.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

515. Gorai I, Nonaka K, Kishimoto H, Sakata H, Fujii Y, Fujita T. Cut-off values determined for vertebral fracture by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. Osteoporos Int 2001; 12(9): 741-748.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

516. Gori S, Anastasi P, Marrocolo F. Letrozole vs. placebo after adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer: the MA-17 study [Italienisch]. Suppl Tumori 2004; 3(4): S27-S31.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

517. Goss P. Breaking the 5-year barrier: results from the MA.17 extended adjuvant trial in women who have completed adjuvant tamoxifen treatment. European Journal of Cancer Supplement 2006; 4(9): 10-15.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

518. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349(19): 1793-1802.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

519. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005; 97(17): 1262-1271.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

520. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeen FWJM, Van den Borne BEE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34(1): 209-218.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

521. Grampp S, Lang P, Jergas M, Glüer CC, Mathur A, Engelke K et al. Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. J Bone Miner Res 1995; 10(10): 1566-1576.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

522. Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. J Bone Miner Res 1997; 12(5): 697-711.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

523. Grampp S, Dobnig H, Willvonseder R, Leb G. Leitlinien zur Anwendung densitometrischer Verfahren. Journal für Mineralstoffwechsel 2001; 8(2): 50-51.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

524. Grampp S, Henk C, Lu Y, Krestan C, Resch H, Kainberger F et al. Quantitative US of the calcaneus: cutoff levels for the distinction of healthy and osteoporotic individuals. Radiology 2001; 220(2): 400-405.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

525. Grampp S. Klinische Anwendung der Densitometrie. Journal für Mineralstoffwechsel 2002; 9(4): 16-21.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

526. Grazio S. Effect of physical and athletic activity on spinal deformities due to osteoporosis [Kroatisch]. Reumatizam 2002; 49(1): 10-19.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

527. Greenspan SL, Bouxsein ML, Melton ME, Kolodny AH, Clair JH, Delucca PT et al. Precision and discriminatory ability of calcaneal bone assessment technologies. J Bone Miner Res 1997; 12(8): 1303-1313.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

528. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146(6): 416-424.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

529. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146(5): 326-339.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

530. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2001; 12(7): 1530-1537.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

531. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. J Am Geriatr Soc 2003; 51(1): 101-115.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

532. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS 2009; 23(12): 1519-1529.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

533. Guanabens N, Pares A, Del Rio L, Roca M, Gomez R, Munoz J et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 1992; 15(3): 345-349.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

534. Guanabens N, Pares A, Del Rio L, Roca M, Gomez R, Munoz J et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 1992; 15(3): 345-349.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

535. Guanabens N, Parés A, Navasa M, Martínez-de-Osaba MJ, Hernández ME, Muñoz J et al. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 1994; 21(1): 24-28.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

536. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. Gastroenterology 1997; 113(1): 219-224.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

537. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2

years. Gastroenterology 1997; 113(1): 219-224.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

538. Guanabens N, Farrerons J, Perez-Edo L, Monegal A, Renau A, Carbonell J et al. Cyclical etidronate versus sodium fluoride in established postmenopausal osteoporosis: a randomized 3 year trial. Bone 2000; 27(1): 123-128.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

539. Guanabens N, Parés A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2003; 98(10): 2268-2274.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

540. Guanabens N, Parés A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2003; 98(10): 2268-2274.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

541. Guaydier-Souquieres G, Kotzki PO, Sabatier JP, Basse-Cathalinat B, Loeb G. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomized study. Osteoporos Int 1996; 6(2): 171-177.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

542. Gudmundsdottir SL, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Age-related decline in bone mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound in a population-based sample of both sexes: identification of useful ultrasound thresholds for osteoporosis screening. J Clin Densitom 2005; 8(1): 80-86.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

543. Gueldner SH, Britton GR, Madhavan G, Pierce CS, Grabo TN, Penrod J et al. Ultrasonometric profiling of incidence and risk of osteoporosis in rural women. J Women Aging 2008; 20(1-2): 21-30.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

544. Guglielmi G, Grimston SK, Fischer KC, Pacifici R. Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual X-ray absorptiometry compared with quantitative CT. Radiology 1994; 192(3): 845-850.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

545. Guglielmi G, Cammisa M, De Serio A, Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V et al. Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. Eur Radiol 1999; 9(8): 1632-1637.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

546. Guglielmi G, Floriani I, Torri V, Li J, Van Kuijc C, Genant HK et al. Effect of spinal degenerative changes on volumetric bone mineral density of the central skeleton as measured by quantitative computed tomography. Acta Radiol 2005; 46(3): 269-275.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

547. Guglielmi G, Van Kuijc C, Li J, Meta MD, Scillitani A, Lang TF. Influence of anthropometric parameters and bone size on bone mineral density using volumetric quantitative computed tomography and dual X-ray absorptiometry at the hip. Acta Radiol 2006; 47(6): 574-580.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

548. Guglielmi G, De Terlizzi F, Aucella F, Scillitani A. Quantitative ultrasound technique at the phalanges in discriminating between uremic and osteoporotic patients. Eur J Radiol 2006; 60(1): 108-114.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

549. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. Hepatology 2007; 46(4): 1198-1207.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

550. Guido NM, Elia C, Liuzzo CC, Mario C, De Terlizzi F, Ruggiero G. Quantitative ultrasound at the phalanges in monitoring alendronate therapy. Ultrasound Med Biol 2009; 35(1): 8-13.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

551. Gulam M, Thornton MM, Hodsman AB, Holdsworth DW. Bone mineral measurement of phalanges: comparison of radiographic absorptiometry and area dual X-ray absorptiometry. Radiology 2000; 216(2): 586-591.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

552. Guyatt G, Adachi J, Cranney A, Griffith L, McGowan J, Robinson V et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 496-507.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

553. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, Walter S, Krolicki N, Favus M et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. Endocrinol Metab Clin North Am 2002; 31(3): 659-679.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

554. Hadji P, Hars O, Gorke K, Emons G, Schulz KD. Quantitative ultrasound of the os calcis in postmenopausal women with spine and hip fracture. J Clin Densitom 2000; 3(3): 233-239.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

555. Hadji P, Rabe T, Ortmann O, Mueck AO, Von Holst T, Emons G et al. Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention durch Östrogene und Gestagene. Geburtshilfe Frauenheilkd 2002; 62(5): 436-445.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

556. Hadji P, Gottschalk M, Ziller V, Kalder M, Jackisch C, Wagner U. Bone mass and the risk of breast cancer: the influence of cumulative exposure to oestrogen and reproductive correlates; results of the Marburg breast cancer and osteoporosis trial (MABOT). Maturitas

2007; 56(3): 312-321.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

557. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. Ann Oncol 2008; 19(8): 1407-1416.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

558. Hadjipavlou AG, Tzermiadianos MN, Katonis PG, Szpalski M. Percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures and osteolytic tumours. J Bone Joint Surg Br 2005; 87(12): 1595-1604.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

559. Hagino H. PROOF study (calcitonin) [Japanisch]. Nippon Rinsho 2004; 62(Suppl 2): 450-454.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

560. Haguenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int 2000; 11(9): 727-738.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

561. Haguenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): CD002825.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

562. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico H, Granados A, Asua J et al. Bone density measurement and treatments of osteoporosis [Online]. 1996 [Zugriff am 19.10.2009]. URL: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d_96-02_bone_density_osteoporosis.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

563. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J. The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures: an international collaborative review. Int J Technol Assess Health Care 1998; 14(2): 237-254.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

564. Hakulinen MA, Saarakkala S, Toyras J, Kröger H, Jurvelin JS. Dual energy x-ray laser measurement of calcaneal bone mineral density. Phys Med Biol 2003; 48(12): 1741-1752.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

565. Halling A, Persson GR, Berglund J, Johansson O, Renvert S. Comparison between the Klemetti index and heel DXA BMD measurements in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density in the elderly. Osteoporos Int 2005; 16(8): 999-1003.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

566. Hamburg SM, Piers DA, Van den Berg AP, Slooff MJ, Haagsma EB. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. Osteoporos Int 2000; 11(7): 600-606.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

567. Hamdy RC, Kiebzak GM. Variance in 10-year fracture risk calculated with and without T-scores in select subgroups of normal and osteoporotic patients. J Clin Densitom 2009; 12(2): 158-161.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

568. Hans D, Njeh CF, Genant HK, Meunier PJ. Quantitative ultrasound in bone status assessment. Rev Rhum Engl Ed 1998; 65(7-9): 489-498.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

569. Hans D, Schott AM, Duboeuf F, Durosier C, Meunier PJ. Does follow-up duration influence the ultrasound and DXA prediction of hip fracture? The EPIDOS prospective study 98. Bone 2004; 35(2): 357-363.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

570. Harada A. Exercise for fall prevention and osteoporosis treatment [Japanisch]. Nippon Rinsho 2006; 64(9): 1687-1691.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

571. Hardinger KL, Ho B, Schnitzler MA, Desai N, Lowell J, Shenoy S et al. Serial measurements of bone density at the lumbar spine do not predict fracture risk after liver transplantation. Liver Transpl 2003; 9(8): 857-862.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

572. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 74(2): 129-135.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

573. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 74(2): 129-135.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

574. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. Am J Med 1993; 95(6): 557-567.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

575. Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Hanley DA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2004; 20(5): 757-764.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

576. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008; 24(1): 237-245.

Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

577. Harrison EJ, Adams JE. Application of a triage approach to peripheral bone densitometry reduces the requirement for central DXA but is not cost effective. Calcif Tissue Int 2006; 79(4): 199-206.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

578. Harrison JE, Chow R, Dornan J, Goodwin S, Strauss A. Evaluation of a program for rehabilitation of osteoporotic patients (PRO): 4-year follow-up. Osteoporos Int 1993; 3(1): 13-17.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

579 Harrison JE, Krishnan SS, Muller C, Strauss A, Mukherjee S, Sturtridge WC. How well does dual photon absorptiometry predict osteoporosis? A comparison between neutron activation analysis and DEXA. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 1993; 169(2): 301-305.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

580. Hartl FC, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Guckel C, Senn U et al. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel osteoporosis study. J Bone Miner Res 2002; 17(2): 321-330.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

581. Hartl FC, Didier H, Hollaender R, Kraenzlin M, Gueckel C, Krieg M et al. Prospective evaluation of risk of vertebral fractures using quantitative ultrasound measurements and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women: results of the basel osteoporosis study. J Bone Miner Res 2005; 20(9 Suppl 1): S228.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

582. Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S. Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2000; 28(1): 107-112.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

583. Harvey JA, Holm MK, Ranganath R, Guse PA, Trott EA, Helzner E. The effects of bazedoxifene on mammographie breast density in postmenopausal women with osteoporosis. Menopause 2009; 16(6): 1193-1196.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

584. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. Arthritis Rheum 2000; 43(3): 522-530.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

585. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Comparison of ultrasound and X-ray absorptiometry bone measurements in a case control study of female

rheumatoid arthritis patients and randomly selected subjects in the population. Osteoporos Int 2003; 14(4): 312-319.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

586. Hauschild O, Ghanem N, Oberst M, Baumann T, Kreuz PC, Langer M et al. Evaluation of Singh index for assessment of osteoporosis using digital radiography. Eur J Radiol 2009; 71(1): 152-158.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

587. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14(1): 2-12.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

588. Havelka S, Vavrincova P, Stpan J, Hladikova M. Metabolic bone status in young women with JCA. Acta Univ Carol [Med] (Praha) 1994; 40(1-4): 65-67.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 4

589. Hawker GA, Jamal SA, Ridout R, Chase C. A clinical prediction rule to identify premenopausal women with low bone mass. Osteoporos Int 2002; 13(5): 400-406.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

590. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McL NR et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. Thorax 1999; 54(11): 961-967.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

591. Hay JE, Malinchoc M, Dickson ER. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2001; 34(2): 292-298.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

592. He YQ, Fan B, Hans D, Li J, Wu CY, Njeh CF et al. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-ray absorptiometry. Osteoporos Int 2000; 11(4): 354-360.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

593. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Schneider R, Spiera H et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Calcif Tissue Int 1996; 58(2): 73-80.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

594. Health Technology Advisory Committee. Bone densitometry as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. Radiol Manage 1998; 20(2): 43-54.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

595. Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. Annu Rev Nutr 1993; 13: 287-316.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

596. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. J Am Coll Nutr 2000; 19(2 Suppl): 83S-99S.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

597. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. Osteoporos Int 2002; 13(6): 501-505.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

598. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. Osteoporos Int 2002; 13(6): 501-505.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

599. Hegedus D, Ferencz V, Lakatos PL, Meszaros S, Lakatos P, Horvath C et al. Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and beta-cross-laps in Wilson disease. J Bone Miner Res 2002; 17(11): 1961-1967.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

600. Heinonen A, Kannus P, Sievanan H, Oja P, Pasanen M, Rinne M et al. Randomized controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. Lancet 1996; 348(9038): 1343-1347.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

601. Henderson RC. Bone density and other possible predictors of fracture risk in children and adolescents with spastic quadriplegia. Dev Med Child Neurol 1997; 39(4): 224-227.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

602. Henderson RC, Kairalla J, Abbas A, Stevenson RD. Predicting low bone density in children and young adults with quadriplegic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2004; 46(6): 416-419.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

603. Hendrix SL, Derman R, Kloods RT. Decision points in osteoporosis: recent advances in therapeutic options. Clinical Journal of Women's Health 2002; 2(3): 135-141.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

604. Heneghan JP, Kirke PN, Murphy BL, Darcy E, Daly L, Bourke GJ et al. Evaluation of quantitative CT vertebral bone mineral density measurement and the Singh index in elderly females with hip fractures: a case control study. Br J Radiol 1997; 70(837): 923-928.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

605. Henry D, Robertson J, O'Connell D, Gillespie W. A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women; I.: an assessment of the quality of randomized trials published between 1977 and 1995. Climacteric 1998; 1(2): 92-111.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

606. Henry MJ, Pasco JA, Sanders KM, Nicholson GC, Kotowicz MA. Fracture Risk (FRISK) score: Geelong osteoporosis study. Radiology 2006; 241(1): 190-196.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

607. Hermann W, Müller-Ladner U, Lange U. Untersuchung zum Stellenwert des DEKA- und QUS-Verfahrens bei Patienten mit rheumatoider Arthritis [P 3.39]. Osteologie 2006;

15(Suppl 1): 81.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

608. Hernandez ER, Seco-Durban C, Revilla M, Gonzalez-Riola J, Rico H. Evaluation of bone density with peripheral quantitative computed tomography in healthy premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. Age Ageing 1995; 24(5): 447-450.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

609. Herzog W, Minne H, Deter C, Leidig G, Schellberg D, Wüster C et al. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. J Bone Miner Res 1993; 8(5): 597-605.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

610. Hierl FX, Dieterle C, Gutt B, Wanie L, Landgraf R. Diabetes und Knochenstoffwechsel: Verlauf nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2005; 34(8): 355-359.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

611. Higano CS. Management of bone loss in men with prostate cancer. J Urol 2003; 170(6 Pt 2): S59-S64.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

612. Hirano Y, Kishimoto H, Hagino H, Teshima R. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence. J Bone Miner Metab 1999; 17(2): 119-124.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

613. Hirsch LJ, Pryor-Tillotson S. An overview of the results of clinical trials with alendronate, a promising treatment of osteoporosis in postmenopausal women [Italienisch]. Ann Ital Med Int 1995; 10(Suppl): 22S-28S.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

614. Hizmetli S, Elden H, Kaptanoglu E, Nacitarhan V, Kocagil S. The effect of different doses of calcitonin on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Int J Clin Pract 1998; 52(7): 453-455.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

615. Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a review of recent controlled trials of antiresorptive agents. Drugs Aging 2000; 17(4): 317-330.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

616. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Arthritis Rheum 1999; 42(6): 1246-1254.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

617. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(4): 1586-1592.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

618. Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P et al. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(6): 971-976.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

619. Hodsman A, Adachi J, Olszynski W, Bowyer M. Use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. CMAJ 1996; 155(7): 945-948.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

620. Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2): 620-628.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

621. Hodsman AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. CMAJ 2002; 166(11): 1426-1430.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

622. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 2005; 26(5): 688-703.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

623. Hoja T. Untersuchungen zur vertebralen Morphometrie mit Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie-Geräten und digitalisierten Röntgenbildern: ein Vergleich der Methoden [Dissertation]. Berlin: Freie Universität; 1998.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

624. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age: a prospective population-based study of 33,000 men and women. Osteoporos Int 2006; 17(7): 1065-1077.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

625. Holzer G, Krepler P, Koschat MA, Grampp S, Dominkus M, Kotz R. Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br 2003; 85(2): 231-237.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

626. Homik J, Hailey D. Selective testing with bone density measurement. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 1999. URL:

http://www.ihe.ca/documents/TB4%20Bone%20density%20measurement.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

627. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001347.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

628. Homik JE, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi JD et al. A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. J Rheumatol 1999; 26(5): 1148-1157.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

629. Hongo M, Itoi E, Sinaki M, Miyakoshi N, Shimada Y, Maekawa S et al. Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2007; 18(10): 1389-1395.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

630. Hongsdusit N, Von Mühlen D, Barrett-Connor E. A comparison between peripheral BMD and central BMD measurements in the prediction of spine fractures in men. Osteoporos Int 2006; 17(6): 872-877.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

631. Hooyman JR, Melton LJ III, Nelson AM, O'Fallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 1984; 27(12): 1353-1361.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

632. Horikoshi T, Endo N, Uchiyama T, Tanizawa T, Takahashi HE. Peripheral quantitative computed tomography of the femoral neck in 60 Japanese women. Calcif Tissue Int 1999; 65(6): 447-453.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

633. Horner K, Devlin H, Alsop CW, Hodgkinson IM, Adams JE. Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. Br J Radiol 1996; 69(827): 1019-1025.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

634. Horner K, Devlin H. The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. Dentomaxillofac Radiol 1998; 27(1): 17-21.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

635. Horning KK, Hegge KA, Bottenberg MM. Denosumab: a novel agent for osteoporosis. J Pharm Technol 2009; 25(2): 94-99.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

636. Horvath C, Krasznai I. Efficacy evaluation of the DTX-100 bone densitometer [Ungarisch]. Lege Artis Medicine 1996; 6(12): 702-707.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

637. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly

alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2003; 19(5): 383-394.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

638. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. QJM 2005; 98(6): 403-413.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

639. Hosoi T. Prevention of fractures with therapeutic agents for osteoporosis [Japanisch]. Nippon Rinsho 2004; 62(Suppl 2): 596-601.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

640. Howard GM, Nguyen TV, Harris M, Kelly PJ, Eisman JA. Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: a twin study. J Bone Miner Res 1998; 13(8): 1318-1327.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

641. Huang C, Ross PD, Yates AJ, Walker RE, Imose K, Emi K et al. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. Calcif Tissue Int 1998; 63(5): 380-384.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

642. Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study. J Bone Miner Res 1998; 13(1): 107-113.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

643. Huthöfer B. Osteodensitometrie: vergleichende Studie zwischen Computertomographie, dualer Röntgenabsorptiometrie, makroskopischer Beurteilung, konventioneller und digitaler Histomorphometrie [Dissertation]. Erlangen-Nürnberg: Universität; 2002.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

644. Hüner B, Özgüzel MH, Atar S. Comparison of phalangeal absorptiometry technique with dual energy X-ray absorptiometry technique in the diagnosis of osteoporosis [Türkisch]. Türk Fiz Tip Rehab Derg 2009; 55(2): 68-72.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

645. Ide M, Suzuki Y, Ichikawa Y, Mizushima Y. Influence of long-term low-dose methotrexate therapy on periarticular and generalized osteoporosis in rheumatoid arthritis. Japanese Journal of Rheumatology 1999; 9(1): 75-85.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

646. Imai Y. Bone mineral density measurements using peripheral quantitative computed tomography (pQCT): an evaluation of its clinical utility [Japanisch]. Kawasaki Medical Journal 1999; 25(1): 25-33.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

647. Imrie K, Stevens A, Makarski J, Esmail R, Meharchand J, Meyer RM. Role of bisphosphonates in the management of skeletal complications in patients with multiple

myeloma. Curr Oncol 2005; 12(1): 3-17.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

648. Inaba M. Alendronate in the treatment of osteoporosis [Japanisch]. Nippon Rinsho 2002; 60(Suppl 3): 373-380.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

649. Inaba M. SERM & bone metabolism: protective effects of SERM against fracture risk and its long-term beneficial effects [Japanisch]. Clin calcium 2004; 14(10): 27-31.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

650. Inanici F, Hascelik Z, Sivri A, Baydar T, Sahin G. Serum 1,25 (OH)2 vitamin D levels in postmenopausal osteoporosis and it's effect on the efficacy of treatment [Türkisch]. Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation 1998; 9(3): 204-210.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

651. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. Osteoporos Int 1999; 10(5): 408-415.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

652. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. Osteoporos Int 1999; 10(5): 399-407.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

653. Ino Y, Mizuno K, Suzuki A, Tamakoshi A, Kikkawa F, Tomoda Y. Factors influencing an ultrasound-estimated bone mass in postmenopausal women. J Obstet Gynaecol Res 1997; 23(3): 295-300.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

654. Inoue T, Kushida K, Kobayashi G, Machida A, Yamazaki K, Sugiyama E et al. Exercise therapy for osteoporosis. Osteoporos Int 1993; 3(Suppl 1): S166-S168.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

655. Ippoliti G, Pellegrini C, Campana C, Rinaldi M, D'Armini A, Goggi C et al. Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients: a randomized study. Transplantation 2003; 75(3): 330-334.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

656. Ishani A, Paudel M, Taylor BC, Barrett-Connor E, Jamal S, Canales M et al. Renal function and rate of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. Osteoporos Int 2008; 19(11): 1549-1556.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

657. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. J Am Soc Nephrol 2008; 19(7): 1430-1438.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

658. Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: the

Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. Am J Med 2004; 117(8): 549-555.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

659. Ishida Y, Mine T, Taguchi T. Effect of progestins with different glucocorticoid activity on bone metabolism. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68(3): 423-428.
Ausschlussgrund: IN8 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

660. Ishikawa K, Ohta T. Radial and metacarpal bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound bone mass in normal Japanese women. Calcif Tissue Int 1999; 65(2): 112-116.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

661. Israel O, Gips S, Hardoff R, Rudoy J, Frajewicki V, Iosilevsky G et al. Bone loss in patients with chronic renal disease: prediction with quantitative bone scintigraphy with SPECT. Radiology 1995; 196(3): 643-646.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

662. Ito M, Hayashi K, Ishida Y, Uetani M, Yamada M, Ohki M et al. Discrimination of spinal fracture with various bone mineral measurements. Calcif Tissue Int 1997; 60(1): 11-15.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

663. Ito M, Nakamura T, Tsurusaki K, Uetani M, Hayashi K. Effects of menopause on age-dependent bone loss in the axial and appendicular skeletons in healthy Japanese women. Osteoporos Int 1999; 10(5): 377-383.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

664. Ito M, Nishida A, Kono J, Kono M, Uetani M, Hayashi K. Which bone densitometry and which skeletal site are clinically useful for monitoring bone mass? Osteoporos Int 2003; 14(12): 959-964.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

665. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Effectiveness of exercise in the treatment of lumbar spinal stenosis, knee osteoarthritis, and osteoporosis. Aging Clin Exp Res 06.11.2009 [Epub ahead of print] .
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

666. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of menatetrenone on bone mineral density and incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of etidronate. J Orthop Sci 2001; 6(6): 487-492.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

667. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Uzawa M. Effects of 5-year treatment with elcatonin and alfacalcidol on lumbar bone mineral density and the incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a retrospective study. J Orthop Sci 2002; 7(6): 637-643.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

668. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Uzawa M. Early response to alendronate after treatment with etidronate in postmenopausal women with osteoporosis. Keio J Med 2003; 52(2): 113-119.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

669. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Matsu K, Uzawa M. Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain in postmenopausal women with osteoporosis. J Orthop Sci 2003; 8(4): 532-537.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

670. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Effects of alendronate on metacarpal and lumbar bone mineral density, bone resorption, and chronic back pain in postmenopausal women with osteoporosis. Clin Rheumatol 2004; 23(5): 383-389.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

671. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Comparison of effect of treatment with etidronate and alendronate on lumbar bone mineral density in elderly women with osteoporosis. Yonsei Med J 2005; 46(6): 750-758.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

672. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in post-menopausal osteoporotic women treated with alendronate. Aging Clin Exp Res 2005; 17(N2): 157-163.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

673. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. Yonsei Med J 2005; 46(4): 456-463.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

674. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2006; 22(5): 919-928.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

675. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Comparison of the effect of alendronate on lumbar bone mineral density and bone turnover in men and postmenopausal women with osteoporosis. Clin Rheumatol 2007; 26(2): 161-167.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

676. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of antifracture drugs in postmenopausal, male and glucocorticoid-induced osteoporosis: usefulness of alendronate and risedronate. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(16): 2743-2756.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

677. Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T. Efficacy of menatetrenone (vitamin k2) against non-vertebral and hip fractures in patients with neurological diseases: meta-analysis of three randomized, controlled trials. Clin Drug Invest 2009; 29(7): 471-479.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

678. Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T. Efficacy of risedronate against hip fracture in patients with neurological diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2008; 24(5): 1379-1384.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

679. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. QJM 2007; 100(4): 185-192.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

680. Jackson HA, Sheehan AH. Effect of vitamin A on fracture risk. Ann Pharmacother 2005; 39(12): 2086-2090.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

681. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366(9484): 455-462.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

682. Jamal S. Review: etidronate decreases vertebral but not nonvertebral fractures in postmenopausal women. ACP J Club 2002; 136(3): 98.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

683. Jamal SA, Chase C, Goh YI, Richardson R, Hawker GA. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. Am J Kidney Dis 2002; 39(4): 843-849.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

684. Jamal SA. Etidronate, calcium, or both did not reduce fracture rates in patients with asthma receiving glucocorticoid treatment. Evid Based Med 2005; 10(2): 53.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

685. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2007; 22(4): 503-508.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

686. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007; 49(5): 674-681.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

687. Jassal SK, Von Mühlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. J Bone Miner Res 2007; 22(2): 203-210.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

688. Jensen T, Hansen M, Jensen KE, Podenphant J, Hansen TM, Hyldstrup L. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional

radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2005; 34(1): 27-33.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

689. 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 Miner Res 1995; 10(7): 1101-1110.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

690. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) improves both cortical and cancellous bone structure. J Bone Miner Res 2003; 18(11): 1932-1941.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

691. Jinnouchi Y. Efficacy of intermittent etidronate therapy for corticosteroid-induced osteoporosis in patients with diffuse connective tissue disease. Kurume Med J 2000; 47(3): 219-224.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

692. Jodar-Gimeno E. Full length parathyroid hormone (1-84) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Clin Interv Aging 2007; 2(1): 163-174.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

693. Jodar-Gimeno E. Full length parathyroid hormone (1-84) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Clin Interv Aging 2007; 2(1): 163-174.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

694. Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Oglesby A et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment: a test analysis. J Bone Miner Res 2004; 19(6): 906-913.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

695. Johnell O, Saaf M. The value of bone density measurement: a follow-up of the conclusions in the earlier SBU report [Schwedisch]. Lakartidningen 2000; 97(38): 4113-4116.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

696. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitininen LA, Postma DS, Pride NB et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. Eur Respir J 2002; 19(6): 1058-1063.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

697. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitininen LA, Postma DS, Pride NB et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. Eur Respir J 2002; 19(6): 1058-1063.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

698. Johnell O, De Laet C, Johansson H. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. Osteoporos Int 2002; 13(Suppl 1): S14.

Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); alle Teilziele, da aus Stellungnahme an G-BA

699. Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. J Bone Miner Res 2004; 19(5): 764-772.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

700. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(7): 1185-1194.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

701. Johnson RA. Commentary on current literature. Clin Cornerstone 2006; 8(1): 56.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

702. Joly J, Westhovens R, Borghs H, Peeters H, Tirry J, Nijs J et al. Reference curve and diagnostic sensitivity for a new ultrasound device for the phalanages, the DBMsonic 1200, in Belgian women. Osteoporos Int 1999; 9(4): 284-289.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

703. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002; (1): CD003537.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

704. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD003537.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

705. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? J Bone Miner Res 1995; 10(1): 106-111.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

706. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? J Bone Miner Res 1995; 10(1): 106-111.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

707. Jones G, Hogan DB, Yendt E, Hanley DA. Vitamin D metabolites and analogs the treatment of osteoporosis. CMAJ 1996; 155(7): 955-961.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

708. Jorgensen HL, Warming L, Bjarnason NH, Andersen PB, Hassager C. How does quantitative ultrasound compare to dual X-ray absorptiometry at various skeletal sites in relation to the WHO diagnosis categories? Clin Physiol 2001; 21(1): 51-59.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

709. Jorgensen L, Skjelbakken T, Lochen ML, Ahmed L, Bjornerem A, Joakimsen R et al. Anemia and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso Study. Osteoporos Int 03.12.2009

[Epub ahead of print] .
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

710. Josse RG, Bowyer M. Effects of ovarian hormone therapy on skeletal and extraskeletal tissues in women. CMAJ 1996; 155(7): 929-934.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

711. Kabisch S. Untersuchungen zum Zusammenhang von densitometrischen, biochemischen und histomorphometrischen Knochenparametern [Dissertation]. Jena: Universität; 2006.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

712. Kaiser D. Vorhersage vertebraler Versagenslasten durch ortsspezifische und femorale In-situ-DXA-Messung sowie durch den kalkanealen Ultraschall [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2002.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

713. Kanaji A, Higashi M, Namisato M, Nishio M, Ando K, Yamada H. Effects of risedronate on lumbar bone mineral density, bone resorption, and incidence of vertebral fracture in elderly male patients with leprosy. Lepr Rev 2006; 77(2): 147-153.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

714. Kanis JA. An update on the diagnosis of osteoporosis. Curr Rheumatol Rep 2000; 2(1): 62-66.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

715. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Jones ML. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Assess 2002; 6(29): 1-146.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

716. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton LJ et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004; 19(6): 893-899.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

717. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int 2004; 15(11): 862-871.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

718. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int 2004; 15(11): 862-871.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

719. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporos Int 2005; 16(3): 229-238.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

720. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, De Terlizzi F. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. Osteoporos Int 2005; 16(9): 1065-1070.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

721. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. Osteoporos Int 2006; 17(4): 527-534.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

722. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Assess 2007; 11(7): iii-231.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

723. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007; 18(8): 1033-1046.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

724. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. Bone 2009; 44(6): 1049-1054.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

725. Karantanas AH, Kalef-Ezra JA, Sferopoulos G, Siamopoulos KC. Quantitative computed tomography for spinal bone mineral measurements in chronic renal failure. Br J Radiol 1996; 69(818): 132-136.
Ausschlussgrund: SO3 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

726. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. J Rheumatol 2005; 32(7): 1290-1298.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

727. Karkkainen M, Rikkonen T, Kroger H, Sirola J, Tuppurainen M, Salovaara K et al. Physical tests for patient selection for bone mineral density measurements in postmenopausal women. Bone 2009; 44(4): 660-665.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

728. Karlsson MK, Gerdhem P, Ahlborg HG. The prevention of osteoporotic fractures. J Bone Joint Surg Br 2005; 87(10): 1320-1327.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

729. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. JAMA 1997; 277(14): 1159-1164.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

730. Karsh J. Diagnostic challenges in osteoporosis. Indications for bone densitometry and establishing secondary causes. Can Fam Physician 2001; 47: 1244-1250.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

731. Katagiri H. Active vitamin D and vitamin K as therapeutic agents for osteoporosis [Japanisch]. Nippon Rinsho 2006; 64(9): 1639-1643.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

732. Kaufman JM, Johnell O, Abadie E, Adami S, Audran M, Avouac B et al. Background for studies on the treatment of male osteoporosis: state of the art. Ann Rheum Dis 2000; 59(10): 765-772.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

733. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. Osteoporos Int 2005; 16(5): 510-516.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

734. Kaufmann JJ, Luo G, Siffert RS. A portable real-time ultrasonic bone densitometer. Ultrasound Med Biol 2007; 33(N9): 1445-1452.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

735. Kay LJ, Holland TM, Platt PN. Stress fractures in rheumatoid arthritis: a case series and case-control study. Ann Rheum Dis 2004; 63(12): 1690-1692.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

736. Kayalar G, Cevikol A, Yavuzer G, Sanisoglu Y, Cakci A, Arasil T. The value of calcaneal bone mass measurement using a dual X-ray laser Calscan device in risk screening for osteoporosis. Tansu Brazil Clinics 2009; 64(8): 757-762.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

737. Kazakia GJ, Hyun B, Burghardt AJ, Krug R, Newitt DC, De Papp AE et al. In vivo determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging. J Bone Miner Res 2008; 23(4): 463-474.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

738. Keogh JB, Tsalamandris C, Sewell RB, Jones RM, Angus PW, Nyulasi IB et al. Bone loss at the proximal femur and reduced lean mass following liver transplantation: a longitudinal study. Nutrition 1999; 15(9): 661-664.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

739. Kerremans ALM. Pharmacotherapy for osteoporosis [Niederländisch]. Geneesmiddelenbulletin 2007; 41(3): 25-33.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

740. Kerschan-Schindl K, Uher E, Kainberger F, Kaider A, Ghanem AH, Preisinger E. Long-term home exercise program: effect in women at high risk of fracture. Arch Phys Med

Rehabil 2000; 81(3): 319-323.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

741. Kerschan K, Alacamlioglu Y, Kollmitzer J, Wöber C, Kaider A, Hartard M et al. Functional impact of unvarying exercise program in women after menopause. Am J Phys Med Rehabil 1998; 77(4): 326-332.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

742. Khan A. Advances in osteoporosis therapy: 2003 update of practical guidelines. Can Fam Physician 2003; 49: 441-447.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

743. Khan A. Management of low bone mineral density in premenopausal women. J Obstet Gynaecol Can 2005; 27(4): 345-349.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

744. Khan A. Premenopausal women and low bone density. Can Fam Physician 2006; 52: 743-747.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

745. Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. Lancet 2004; 363(9404): 197-202.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

746. Kherani RB, Papaioannou A, Adachi JD. Long-term tolerability of the bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis: a comparative review. Drug Saf 2002; 25(11): 781-790.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

747. Khoo BC, Brown K, Cann C, Zhu K, Henzell S, Low V et al. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores. Osteoporos Int 2009; 20(9): 1539-1545.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

748. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. J Bone Miner Res 1999; 14(10): 1700-1707.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

749. Kiebzak GM, Binkley N, Lewiecki EM, Miller PD. Diagnostic agreement at the total hip using different DXA systems and the NHANES III database. J Clin Densitom 2007; 10(2): 132-137.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

750. Kim KI, Han IK, Kim H, Cho NH. How reliable is the ultrasound densitometer for community screening to diagnose osteoporosis in spine, femur, and forearm? J Clin Densitom 2001; 4(2): 159-165.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

751. Kim SH, Lim SK, Hahn JS. Effect of pamidronate on new vertebral fractures and bone mineral density in patients with malignant lymphoma receiving chemotherapy. Am J Med 2004; 116(8): 524-528.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

752. King AB, Saag KG, Burge RT, Pisu M, Goel N. Fracture Reduction Affects Medicare Economics (FRAME): impact of increased osteoporosis diagnosis and treatment. Osteoporos Int 2005; 16(12): 1545-1557.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

753. Kinoshita H, Tamaki T, Hashimoto T, Kasagi F. Factors influencing lumbar spine bone mineral density assessment by dual-energy X-ray absorptiometry: comparison with lumbar spinal radiogram. J Orthop Sci 1998; 3(1): 3-9.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

754. Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, Shiraki M, Itabashi A, Nawata H et al. Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. J Bone Miner Metab 2006; 24(5): 405-413.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

755. Kladny B. Osteoporose: Erfolge mit maßgeschneiderter Therapie; es gilt vor allem, Frakturen zu vermeiden und nicht nur die Knochendichte zu erhöhen. Forschung und Praxis 2000; 19(294): 14-17.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

756. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. Gut 2002; 51(5): 654-658.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

757. Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, Phillips E, Schork MA, Tilley BC et al. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 1991; 1(3): 155-161.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

758. Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. Osteoporos Int 2001; 12(6): 456-464.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

759. Kobayashi H, Hamaya E. Raloxifene hydrochloride (Evista Tablet 60 mg) for postmenopausal osteoporosis: mode of action and clinical efficacy [Japanisch]. Nippon Yakurigaku Zasshi 2005; 125(1): 37-48.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

760. Kohno K, Inaba M, Okuno S, Maeno Y, Maekawa K, Yamakawa T et al. Association of reduction in bone mineral density with mortality in male hemodialysis patients. Calcif Tissue

Int 2009; 84(3): 180-185.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

761. Koizumi K, Uchiyama G, Araki T, Hihara T, Ogata H, Monzawa S et al. Fundamental evaluation of bone densitometry using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) [Japanisch]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1990; 50(2): 123-129.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

762. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women: a 5 year randomized trial. Maturitas 1998; 31(1): 45-54.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

763. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. Maturitas 2008; 61(1-2): 85-94.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

764. Korczyk P, Hoszowski K, Talajko A, Lorenc RS. Evaluation of reproducibility and precision of ultrasonic measurements of the calcaneus for diagnosing osteopenia [Polnisch]. Pol Tyg Lek 1993; 48(Suppl 3): 28-30.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

765. Kornbluth A, Feldman S, Bodian C, Kissous-Hunt M, George J, Lichtiger S et al. A prospective study of implementation of the AGA osteoporosis screening guidelines in IBD: bone loss incidence, risk factors and influence on patient management. Gastroenterology 2004; 126(4 Suppl 2): A208.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

766. Kornbluth A, Feldman S, George J, Legnani P, Lichtiger S. A prospective longitudinal study of the effects of oral corticosteroid therapy on bone mineral density and lumbar vertebral fracture in patients with IBD. Am J Gastroenterol 2005; 100(9 Suppl S): S312-S313.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 4

767. Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtiger S et al. Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. Am J Gastroenterol 2006; 101(7): 1546-1550.
Ausschlussgrund: DN3 (Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

768. Kosus A, Capar M, Kosus N. Cyclical alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Int J Gynaecol Obstet 2005; 91(2): 182-184.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

769. Kotzki PO, Lyonnet F, Buyck D, Barnay F, Rossi M. Assessment of bone mineral with dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound through the os calcis: influence of soft tissue composition [Französisch]. Médecine nucléaire 1994; 18(4): 178-184.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

770. Kraemer DF, Nelson HD, Bauer DC, Helfand M. Economic comparison of diagnostic approaches for evaluating osteoporosis in older women. Osteoporos Int 2006; 17(1): 68-76.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

771. Kraenzlin ME, Meier C. Aktuelle Aspekte zu Diagnostik und Therapie der Osteoporose: ihre Bedeutung für die Vermeidung von Frakturen bei postmenopausalen Frauen. Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin 2006; 18(6): 315-320.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

772. Krall EA, Dawson-Hughes B. Soft tissue body composition: familial resemblance and independent influences on bone mineral density. J Bone Miner Res 1995; 10(12): 1944-1950.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

773. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Grip strength and bone mineral density in older women. J Bone Miner Res 1994; 9(1): 45-51.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

774. Kröger H, Lunt M, Reeve J, Dequeker J, Adams JE, Birkenhager JC et al. Bone density reduction in various measurement sites in men and women with osteoporotic fractures of spine and hip: the European quantitation of osteoporosis study. Calcif Tissue Int 1999; 64(3): 191-199.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

775. Krupski TL, Smith MR, Lee WC, Pashos CL, Brandman J, Wang Q et al. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. Cancer 2004; 101(3): 541-549.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

776. Kudlacek S, Freudenthaler O, Weissboeck H, Schneider B, Willvonseder R. Lactose intolerance: a risk factor for reduced bone mineral density and vertebral fractures? J Gastroenterol 2002; 37(12): 1014-1019.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

777. Kuhn V, Hudelmaier M, Link TM, Lochmüller EM, Eckstein F. Verbessert die zusätzliche Kenntnis von Geometrie (pQCT) und Schallleitgeschwindigkeit (QUS) die Vorhersage der Versagenslast am Radius gegenüber der Knochenmasse alleine (DXA)? [P 4.1]. Osteologie 2003; 12(Suppl 1): 100.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

778. Kung AW, Luk KD, Chu LW, Tang GW. Quantitative ultrasound and symptomatic vertebral fracture risk in Chinese women. Osteoporos Int 1999; 10(6): 456-461.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

779. Kung AW, Ho AY, Sedrine WB, Reginster JY, Ross PD. Comparison of a simple clinical risk index and quantitative bone ultrasound for identifying women at increased risk of osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14(9): 716-721.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

780. Kung AW, Ho AY, Ross PD, Reginster JY. Development of a clinical assessment tool in identifying Asian men with low bone mineral density and comparison of its usefulness to quantitative bone ultrasound. Osteoporos Int 2005; 16(7): 849-855.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

781. Kung AW, Pasion EG, Sofiyan M, Lau EM, Tay BK, Lam KS et al. A comparison of teriparatide and calcitonin therapy in postmenopausal Asian women with osteoporosis: a 6-month study. Curr Med Res Opin 2006; 22(5): 929-937.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

782. Kushida K. Bone densitometry: its clinical application and current status [Japanisch]. Nippon Rinsho 2002; 60(Suppl 3): 174-178.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

783. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K et al. The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy trial. Curr Ther Res Clin Exp 2002; 63(9): 606-620.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

784. Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Shiraki M, Itabashi A, Inoue T et al. A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: a randomized, double-masked trial. J Bone Miner Metab 2004; 22(5): 469-478.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

785. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. J Bone Miner Metab 2004; 22(5): 462-468.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

786. La Fianza A, Campani R, Dore R, Torretta L, Bertoni G. A comparison between quantitative computed tomography and dual-energy densitometry in the study of patients at risk for postmenopausal osteoporosis [Italienisch]. Radiol Med (Torino) 1992; 84(1-2): 11-14.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

787. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. Ann Intern Med 2003; 139(2): 97-104.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

788. LaCroix AZ, Buist DS, Brenneman SK, Abbott TA. Evaluation of three population-based strategies for fracture prevention: results of the osteoporosis population-based risk assessment (OPRA) trial. Med Care 2005; 43(3): 293-302.
Ausschlussgrund: DN3 (Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

789. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. Am J Med 1994; 97(1): 66-77.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

790. Lafferty FW, Rowland DY. Correlations of dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography, and single photon absorptiometry with spinal and non-spinal fractures. Osteoporos Int 1996; 6(5): 407-415.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

791. LaFleur J, Adam-Marx C, Kirkness C, Brixner DI. Clinical risk factors for fracture in postmenopausal osteoporotic women: a review of the recent literature. Ann Pharmacother 2008; 42(3): 375-386.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

792. Lam S, Zouzias K. Strontium ranelate for the management of osteoporosis. Consult Pharm 2008; 23(7): 531-537.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

793. Lambrinoudaki I, Kung AW. Management of steroid-induced osteoporosis. Chin Med J 2000; 113(8): 681-685.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

794. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51(4): 497-502.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

795. Landin-Wilhelmsen K, Johansson S, Rosengren A, Dotevall A, Lappas G, Bengtsson BA et al. Calcaneal ultrasound measurements are determined by age and physical activity: studies in two Swedish random population samples. J Intern Med 2000; 247: 269-278.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

796. Landin-Wilhelmsen K, Nilsson A, Bosaeus I, Bengtsson BA. Growth hormone increases bone mineral content in postmenopausal osteoporosis: a randomized placebo-controlled trial. J Bone Miner Res 2003; 18(3): 393-405.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

797. Lane NE. Parathyroid hormone: evolving therapeutic concepts. Curr Opin Rheumatol 2004; 16(4): 457-463.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

798. Lane NE. Long-term effects of treatment with alendronate for patients with osteoporosis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(8): 426-427.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

799. Lang TF, Augat P, Lane NE, Genant HK. Trochanteric hip fracture: strong association with spinal trabecular bone mineral density measured with quantitative CT. Radiology 1998;

209(2): 525-530.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

800. Lang TF, Li J, Harris ST, Genant HK. Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. J Comput Assist Tomogr 1999; 23(1): 130-137.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

801. Lange S, Richter K, Köbberling J. Die Osteodensitometrie: Metaanalyse über den diagnostischen Wert bei der Osteoporose. Münster: LIT Verlag; 1995. (Biometrie: Studien zur Anwendung mathematisch-statistischer Verfahren im Bereich der Biowissenschaften; Band 3).
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

802. Lange U. Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel und zu pathogenisch relevanten Faktoren der Osteopenie/Osteoporose bei ankylosierender Spondylitis [Habilitation]. Giessen: Köhler; 2000.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

803. Lange U. Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel und zu pathogenisch relevanten Faktoren der Osteopenie/Osteoporose bei ankylosierender Spondylitis [Habilitation]. Giessen: Köhler; 2000.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientypen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

804. Lange U. Ankylosierende Spondylitis und Osteoporose: eine aktuelle Übersicht. Akt Rheumatol 2002; 27(3): 147-151.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

805. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density: what is the ideal tool for measurement? Rheumatol Int 2005; 26(2): 115-120.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

806. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 365-380.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

807. Langton CM, Langton DK, Beardsworth SA. Comparison of accuracy and cost effectiveness of clinical criteria and BUA for referral for BMD assessment by DXA in osteoporotic and osteopenic perimenopausal subjects. Technol Health Care 1999; 7(5): 319-330.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

808. Lappe J, Stegman M, Davies KM, Barber S, Recker R. A prospective study of quantitative ultrasound in children and adolescents. J Clin Densitom 1999; 3(2): 167-175.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

809. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic

population-based 3-year intervention study. J Bone Miner Res 2004; 19(3): 370-378.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

810. Lauro R, Palmieri G. Effect of s-calcitonin on pain related to recent osteoporotic vertebral fractures: a single-blind controlled clinical study against ipriflavone. Acta Toxicologica et Therapeutica 1993; 14(2): 73-83.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

811. Lauwerier D, Hoet H, Roman E, De Boever E, Zmierczak H, Goemaere S. Prescreening of postmenopausal osteoporosis with ultrasound measurements and a risk questionnaire in primary care: a critical evaluation [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 58(17): 1107-1113.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

812. Lazoura O, Groumas N, Antoniadou E, Papadaki PJ, Papadimitriou A, Thriskos P et al. Bone mineral density alterations in upper and lower extremities 12 months after stroke measured by peripheral quantitative computed tomography and DXA. J Clin Densitom 2008; 11(4): 511-517.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

813. Lee K, Taguchi A, Ishii K, Suei Y, Fujita M, Nakamoto T et al. Visual assessment of the mandibular cortex on panoramic radiographs to identify postmenopausal women with low bone mineral densities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100(2): 226-231.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

814. Lee M, Czerwinski SA, Choh AC, Demerath EW, Sun SS, Chumlea WC et al. Unique and common genetic effects between bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound measures: the Fels Longitudinal Study. Osteoporos Int 2006; 17(6): 865-871.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

815. Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Ernst E. Tai chi for osteoporosis: a systematic review. Osteoporos Int 2008; 19(2): 139-146.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

816. Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Ernst E. Tai chi for osteoporosis: a systematic review. Osteoporos Int 2008; 19(2): 139-146.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

817. Lee PE, McElhaney JE, Dian L. Calcium and vitamin D supplementation for the prevention of fractures in postmenopausal women. Aging Health 2006; 2(2): 241-243.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

818. Lee YS, Low SL, Lim LA, Loke KY. Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. Eur J Pediatr 2001; 160(11): 641-644.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

819. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Rondeau C, Simon Y et al. Bone mineral density and vertebral fractures in men. Osteoporos Int 1999; 10(4): 265-270.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

820. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. J Bone Miner Res 2000; 15(1): 13-19.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

821. Lehmann G, Malich A, Pfeil A, Böttcher J, Sauner D, Heyne JP et al. Korrelation der Knochenmineraldichte bestimmt mittels DXA und Radiogrammetrie bei Patienten mit RA. Osteologie 2003; 12(Suppl 1): 90.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

822. Leidig-Bruckner G, Genant HK, Minne HW, Storm T, Thamsborg G, Bruckner T et al. Comparison of a semiquantitative and a quantitative method for assessing vertebral fractures in osteoporosis. Osteoporos Int 1994; 4(3): 154-161.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

823. Lekamwasam S, Rodrigo M, Arachchi WK, Munidasa D. Measurement of spinal bone mineral density on a Hologic Discovery DXA scanner with and without leg elevation. J Clin Densitom 2007; 10(2): 170-173.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

824. Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JW, Croone A, Haanen HC, Houben HH et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 1997; 7(6): 575-582.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

825. Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JW, Croone A, Haanen HC, Houben HH et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 1997; 7(6): 575-582.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

826. Lems WF, Jacobs JW, Bijlsma JW, Van Veen GJ, Houben HH, Haanen HC et al. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? Ann Rheum Dis 1997; 56(6): 357-363.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

827. Leong KH. Medical treatment of osteoporosis: increasing options. Ann Acad Med Singapore 2002; 31(1): 43-47.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

828. Leslie WD, Bernstein CN, LeBoff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology 2003; 125(3): 941-966.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

829. Leslie WD, Lix LM, Tsang JF, Caetano PA. Single-site vs multisite bone density measurement for fracture prediction. Arch Intern Med 2007; 167(N15): 1641-1647.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

830. Leslie WD, Pahlavan PS, Tsang JF, Lix LM. Prediction of hip and other osteoporotic fractures from hip geometry in a large clinical cohort. Osteoporos Int 2009; 20(10): 1767-1774.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

831. Leslie WD, Tsang JF, Lix LM. Simplified system for absolute fracture risk assessment: clinical validation in Canadian women. J Bone Miner Res 2009; 24(2): 353-360.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

832. Leszczynski P, Lacki JK, Mackiewicz SH. Glucocorticosteroid induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis [Polnisch]. Przegl Lek 2000; 57(2): 108-110.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

833. Leszczynski P, Lacki JK, Mackiewicz SH. Osteoporosis in ankylosing spondylitis: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative ultrasonography (QUS) [Polnisch]. Przegl Lek 2003; 60(9): 562-564.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

834. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22(2): 307-331.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

835. Leung TF, Chu Y, Lee V, Cheng FW, Leung WK, Shing MM et al. Long-term effects of pamidronate in thalassemic patients with severe bone mineral density deficits. Hemoglobin 2009; 33(5): 361-369.
Ausschlussgrund: IN8 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

836. Levis S, Quandt SA, Thompson D, Scott J, Schneider DL, Ross PD et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the Fracture Intervention Trial. J Am Geriatr Soc 2002; 50(3): 409-415.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

837. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11): 4215-4222.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

838. Lewiecki EM. Long dosing intervals in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2007; 23(11): 2617-2625.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

839. Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Womens Health (Lond Engl) 2009; 5(1): 15-22.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

840. Li EC, Davis LE. Zolendronic acid: a new parenteral bisphosphonate. Clin Ther 2003; 25(11): 2669-2708.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

841. Li I. Does alendronate treatment prevent vertebral fractures in men with osteoporosis? J Fam Pract 2000; 49(12): 1077.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

842. Liang C, Gao DY. Instrumentation and techniques in bone density measurement [Chinesisch]. Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi 2002; 26(1): 59-62.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

843. Liao EY, Luo XH, Deng XG, Wu XP, Liao HJ, Wang PF et al. The effect of low dose nylestriol-levonorgestrel replacement therapy on bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis. Endocr Res 2003; 29(2): 217-226.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

844. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. Obstet Gynecol Surv 1996; 51(4): 238-241.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

845. Liberman UA. Long-term safety of bisphosphonate therapy for osteoporosis: a review of the evidence. Drugs Aging 2006; 23(4): 289-298.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

846. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A et al. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: Evidence from randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2006; 60(11): 1394-1400.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

847. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. Ann Pharmacother 2005; 39(4): 668-677.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

848. Lillelund HK, Jorgensen HL, Hendriksen C, Lauritzen JB. Effect of physical exercise on bone mass in the elderly [Dänisch]. Ugeskr Laeger 2002; 164(39): 4522-4528.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

849. Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, Folsom AR. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. Osteoporos Int 2004; 15(7): 552-559.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

850. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Cauley JA, Ensrud KE. Diuretic use and bone mineral density in older USA men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. Age Ageing 2005; 34(5): 504-507.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

851. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. Arch Intern Med 2008; 168(7): 735-740.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

852. Lim LS, Fink HA, Blackwell T, Taylor BC, Ensrud KE. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. J Am Geriatr Soc 2009; 57(5): 855-862.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

853. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. Am J Prev Med 2009; 36(4): 366-375.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

854. Lin D, Rieder MJ. Interventions for the treatment of decreased bone mineral density associated with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD005645.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

855. Lindh C, Obrant K, Petersson A. Maxillary bone mineral density and its relationship to the bone mineral density of the lumbar spine and hip. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 98(1): 102-109.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

856. Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. J Hepatol 2000; 33(6): 878-882.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

857. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. Lancet 1997; 350(9077): 550-555.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

858. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(9): 3076-3081.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

859. Lindsay R, Pack S, Li Z. Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2005; 16(3): 306-312.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

860. Link TM, Lotter A, Beyer F, Christiansen S, Newitt D, Lu Y et al. Changes in calcaneal trabecular bone structure after heart transplantation: an MR imaging study. Radiology 2000; 217(3): 855-862.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

861. Lippuner K. Medical treatment of vertebral osteoporosis. Eur Spine J 2003; 12(Suppl 2): S132-S141.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

862. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. Osteoporos Int 2010; 21(3): 381-389.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

863. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures. Eur J Clin Invest 1996; 26(6): 436-442.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

864. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 1996; 124(4): 400-406.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

865. Liu-Ambrose TYL, Khan KM, Eng JJ, Lord SR, Lentle B, McKay HA. Both resistance and agility training reduce back pain and improve health-related quality of life in older women with low bone mass. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1321-1329.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

866. Liu CC, Theodorou DJ, Theodorou SJ, Andre MP, Sartoris DJ, Szollar SM et al. Quantitative computed tomography in the evaluation of spinal osteoporosis following spinal cord injury. Osteoporos Int 2000; 11(10): 889-896.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

867. Liu GP, Kang B, Zeng H. Effect of alendronate on bone mineral density of middle-aged and elderly patients with osteoporosis [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005; 9(39): 186-187.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

868. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, Wong E, Zhou A, Suttorp MJ et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an american college of physicians guideline. Ann Intern Med 2008; 148(9): 685-701.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

869. Liu JH, Muse KN. The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1999; 192(4): 1316-1323.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

870. Liu JL, Zhu HM, Huang QR, Zhang ZL, Li HL, Qin YJ et al. Effect of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in Chinese postmenopausal women with osteoporosis [Chinesisch]. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 2004; 84(4): 269-273.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

871. Liu JL, Zhu HM, Huang QR, Zhang ZL, Li HL, Qin YJ et al. Effects of raloxifene hydrochloride on bone mineral density, bone metabolism and serum lipids in Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multi-center, randomized, placebo-controlled clinical trial. Chin Med J 2004; 117(7): 1029-1035.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

872. Lix LM, Yogendran MS, Leslie WD, Shaw SY, Baumgartner R, Bowman C et al. Using multiple data features improved the validity of osteoporosis case ascertainment from administrative databases. J Clin Epidemiol 2008; 61(12): 1250-1260.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

873. Llaca Rodriguez V, Aguilera Perez R, Ahued Ahued R, Rio de la Loza F, Mendoza Torres LJ, Coria Soto I et al. Comparative evaluation of bone mineral density in Mexican women using x-ray bone densitometry and ultrasound [Spanisch]. Ginecol Obstet Mex 2000; 68(3): 113-120.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

874. Lochmüller EM, Kuhn V, Lill C, Müller R, Eckstein F. Korrelation femoraler Versagenslasten und eines kombinierten Versagensindex (Femur, Wirbelkörper, Radius) mit in situ DXA, pQCT, QCT und QUS|. Osteologie 2003; 12(Suppl 1): 101.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

875. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. Osteoporos Int 2006; 17(1): 20-28.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

876. Loddenkemper K, Grauer A, Burmester GR, Buttgereit F. Calcium, vitamin D and etidronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(1): 19-26.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

877. Loiseau-Peres S, Delaunay C, Poupon S, Lespessailles E, Ballouche N, Arsac P et al. Osteopenia in patients infected by the human immunodeficiency virus: a case control study. Joint Bone Spine 2002; 69(5): 482-485.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

878. Lopez-Rodriguez F, Mezquita-Raya P, De Dios Luna J, Escobar-Jimenez F, Munoz-Torres M. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit. Bone 2003; 32(5): 571-578.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

879. Lord SR, Ward JA, Williams P, Zivanovic E. The effects of a community exercise program on fracture risk factors in older women. Osteoporos Int 1996; 6(5): 361-367.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

880. Luaces M, Crespo Leiro MG, Paniagua Martin MJ, De Lara JG, Rivas RM, Pinon Esteban P et al. Bone fractures after cardiac transplantation. Transplant Proc 2007; 39(7): 2393-2396.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

881. Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. Thorax 1994; 49(11): 1099-1102.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

882. Lübker J. Ultraschallmessung des Fersenbeins im Vergleich zur DXA-Messung des Achsenskeletts [Dissertation]. Mainz: Universität; 1998.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

883. Lühmann D, Kohlmann T, Raspe H. Stellenwert der Osteodensitometrie im Rahmen von Prävention und Therapie der Osteoporose: Beispiel einer systematischen Verfahrensbewertung in der Medizin (Health Technology Assessment). Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2000; 94(6): 475-481.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

884. Lyngstad-Brechan MA, Tauboll E, Nakken KO, Gjerstad L, Godang K, Jemtland R et al. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. Scand J Clin Lab Invest 2008; 68(8): 759-766.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

885. Lynn HS, Lau EM, Wong SY, Hong AW. An osteoporosis screening tool for Chinese men. Osteoporos Int 2005; 16(7): 829-834.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

886. Lynn HS, Woo J, Leung PC, Barrett-Connor EL, Nevitt MC, Cauley JA et al. An evaluation of osteoporosis screening tools for the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. Osteoporos Int 2008; 19(7): 1087-1092.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

887. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. Osteoporos Int 2007; 18(6): 811-818.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

888. Lyritis GP, Tsakalakos N, Paspati I, Skarantavos G, Galanos A, Androulakis C. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. Clin Rheumatol 1997; 16(4): 354-360.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

889. Mackey DC, Eby JG, Harris F, Taaffe DR, Cauley JA, Tylavsky FA et al. Prediction of clinical non-spine fractures in older black and white men and women with volumetric BMD of the spine and areal BMD of the hip: the Health, Aging, and Body Composition Study 5931. J Bone Miner Res 2007; 22(12): 1862-1868.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

890. MacLaughlin EJ, MacLaughlin AA, Snella KA, Winston TS, Fike DS, Raehl CR. Osteoporosis screening and education in community pharmacies using a team approach. Pharmacotherapy 2005; 25(3): 379-386.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

891. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 2008; 148(3): 197-213.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

892. Madsen OR, Sorensen OH, Egsmose C. Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual energy x ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: relationship with quadriceps strength. Ann Rheum Dis 2002; 61(4): 325-329.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

893. Madsen S, Olgaard K, Ladefoged J. Bone mineral content in chronic renal failure during long-term treatment with 1alpha-hydroxycholecalciferol. Acta Med Scand 1978; 203(5): 385-389.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

894. Magaro M, Zoli A, Caricchio R, Angelosante S, Mirone L, Altomonte L et al. Quantitative ultrasonography in the evaluation of postmenopausal osteoporosis: comparison with dual energy x-ray absorptiometry [Italienisch]. Ann Ital Med Int 1995; 10(4): 218-221.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

895. Maggi S, Siviero P, Gonnelli S, Schiraldi C, Malavolta N, Nuti R et al. Osteoporosis risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO study. J Clin Densitom 2009; 12(3): 345-352.
Ausschlussgrund: SO3 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

896. Magnus JH, Broussard DL. Can self-rated health identify US women and men with low bone mineral density? A cross-sectional population study. Gend Med 2008; 5(3): 246-258.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

897. Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE et al. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. Osteoporos Int 1999; 10(3): 231-239.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

898. Majumdar S, Link TM, Millard J, Lin JC, Augat P, Newitt D et al. In vivo assessment of trabecular bone structure using fractal analysis of distal radius radiographs. Med Phys 2000;

27(11): 2594-2599.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

899. Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC, DiBlasio CJ, Lamar KD, Wake RW et al. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. Can J Urol 2007; 14(3): 3551-3559.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

900. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. Osteoporos Int 2010; 21(1): 183-187.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

901. Mandato VD, Sammartino A, Di Carlo C, Tommaselli GA, Tauchmanova L, D'Elia A et al. Evaluation of skeletal status by quantitative ultrasonometry in postmenopausal women without known risk factors for osteoporosis. Gynecol Endocrinol 2005; 21(3): 149-153.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

902. Manette C, Collette J, Sarlet N, Tancredi A, Zegels B, Reginster JY. Comprehensive therapy in osteoporosis using a single drug: from ADFR to strontium ranelate. Curr Med Chem 2006; 13(13): 1585-1590.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

903. Mann BS, Johnson JR, Kelly R, Sridhara R, Williams G, Pazdur R. Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 2005; 11(16): 5671-5677.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

904. Manych M. Osteoporosediagnostik bei postmenopausalen Frauen: Frakturrisiko mit Strukturparametern bestimmbar? Rofo 2008; 180(6): 499.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

905. Marcen R, Caballero C, Uriol O, Fernandez A, Villafruela JJ, Pascual J et al. Prevalence of osteoporosis, osteopenia, and vertebral fractures in long-term renal transplant recipients. Transplant Proc 2007; 39(7): 2256-2258.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

906. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003; 18(1): 18-23.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

907. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med 2002; 162(10): 1140-1143.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

908. Maricic M, Gluck O. Densitometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Clin Densitom 2004; 7(4): 359-363.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

909. Marin F, Lopez-Bastida J, Diez-Perez A, Sacristan JA. Bone mineral density referral for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis. Calcif Tissue Int 2004; 74(3): 277-283.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

910. Marshall DA, Sheldon TA, Jonsson E. Recommendations for the application of bone density measurement: what can you believe? Int J Technol Assess Health Care 1997; 13(3): 411-419.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

911. Martens MG. Risk of fracture and treatment to prevent osteoporosis-related fracture in postmenopausal women: a review. J Reprod Med 2003; 48(6): 425-434.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

912. Martin A, Bojinc M, Milicescu M, Macovei L, Stoian S, Sueanu S et al. A Romanian instrument to facilitate bone density measurement indication in postmenopausal women. Rom J Intern Med 2004; 42(4): 695-708.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

913. Martin JC, Reid DM. Appendicular measurements in screening women for low axial bone mineral density. Br J Radiol 1996; 69(819): 234-240.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

914. Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. Curr Med Res Opin 2005; 21(9): 1441-1452.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

915. Martyn-St James M, Carroll S. A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. Br J Sports Med 2009; 43(12): 898-908.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

916. Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. Bone 2008; 43(3): 521-531.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

917. Masala S, Jacoangeli F, Fiori R, Mezzasalma FS, Marinetti A, Simonetti G et al. Densitometric evaluation in women with anorexia nervosa. Acta Diabetol 2003; 40(Suppl 1): S177-S179.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

918. Masala S, Annibale B, Fiori R, Capurso G, Marinetti A, Simonetti G. DXA vs. QCT for subclinical celiac disease patients. Acta Diabetol 2003; 40(Suppl 1): S174-S176.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

919. Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women. Osteoporos Int 1993; 3(2): 107-110.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

920. Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Hovey KM, Clark A, Quattrin T. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. Diabetes Care 2008; 31(9): 1729-1735.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

921. Masud T, Giannini S. Preventing osteoporotic fractures with bisphosphonates: a review of the efficacy and tolerability. Aging Clin Exp Res 2003; 15(2): 89-98.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

922. Matsuki K, Matsuzaki H, Tokuhashi Y, Uemastu Y. Radiographic evaluation of osteoporotic spines using cortical bone of the lumbar pedicle. Orthopedics 2008; 31(10)
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

923. Matsushita R, Yamamoto I, Takada M, Hamanaka Y, Yuh I, Morita R. Comparison of various biochemical measurements with bone mineral densitometry and quantitative ultrasound for the assessment of vertebral fracture. J Bone Miner Metab 2000; 18(3): 158-164.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

924. Maugeri D, Panebianco P, Russo MS, Motta M, Motta L. Ipriflavone: new confirmations of efficacy on involutional osteoporosis treatment [Italienisch]. G Gerontol 1993; 41(9): 359-365.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

925. Mazess RB, Barden H, Mautalen C, Vega E. Normalization of spine densitometry. J Bone Miner Res 1994; 9(4): 541-548.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

926. Mazzantini M, Di Minnu O, Sinigaglia L, Bianchi G, Rossini M, Mela Q et al. Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients: results from a multicenter, cross-sectional study. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(5): 709-715.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

927. McAdam-Marx C, LaFleur J, Kirkness C, Asche C. Postmenopausal osteoporosis: current and future treatment options. P T 2007; 32(7): 392-402.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

928. McCarus DC. Fracture prevention in postmenopausal osteoporosis: a review of treatment options. Obstet Gynecol Surv 2006; 61(1): 39-50.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

929. McCauley E, Mackie A, Elliott D, Chuck A. Heel bone densitometry: device specific thresholds for the assessment of osteoporosis. Br J Radiol 2006; 79(942): 464-467.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

930. McCloskey E, Selby P, De Takats D, Bernard J, Davies M, Robinson J et al. Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis. Bone 2001; 28(3): 310-315.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

931. McCloskey E, Selby P, Davies M, Robinson J, Francis RM, Adams J et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. J Bone Miner Res 2004; 19(5): 728-736.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

932. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, Kayan K, DeTakats D, Dey A et al. Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. J Bone Miner Res 2007; 22(1): 135-141.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

933. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M et al. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(10): 4879-4885.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

934. McGuinness B, Stewart S, Taggart H. How useful is dual energy lateral vertebral assessment in a clinic setting? Ulster Med J 2009; 78(1): 34-36.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

935. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Fredman L, Tucker KL, Samelson EJ et al. Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(6): 2206-2212.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

936. McLeod KM, Johnson CS. Identifying women with low bone mass: a systematic review of screening tools. Geriatr Nurs 2009; 30(3): 164-173.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

937. McTiernan A, Wactawski-Wende J, Wu L, Rodabough RJ, Watts NB, Tylavsky F et al. Low-fat, increased fruit, vegetable, and grain dietary pattern, fractures, and bone mineral density: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. Am J Clin Nutr 2009; 89(6): 1864-1876.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

938. Mehler PS, MacKenzie TD. Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. Int J Eat Disord 2009; 42(3): 195-201.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

939. Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. J Bone Miner Res 2005; 20(4): 579-587.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "DOES" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 4

940. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Arch Intern Med 2008; 168(1): 47-54.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "DOES" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 4

941. Meier C. Osteoporose: diagnostische Aspekte und Frakturrisikoevaluation. Praxis (Bern 1994) 2009; 98(20): 1141-1147.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

942. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75(6): 462-468.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

943. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75(6): 462-468.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

944. Melton LJ III, Beck TJ, Amin S, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL et al. Contributions of bone density and structure to fracture risk assessment in men and women. Osteoporos Int 2005; 16(5): 460-467.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

945. Melton LJ, Eddy DM, Johnston CC. Screening for osteoporosis. Ann Intern Med 1990; 112(7): 516-528.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

946. Menon KVN, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. J Hepatol 2001; 35(3): 316-323.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

947. Mentzel HJ, Land C, Böttcher J, Malich A, Rauch F, Kaiser WA. Digitale Radiogrammetrie (DXR) und Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta unter Pamidronat-Therapie [P 4.28]. Osteologie 2005; 14(Suppl 1):

95.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

948. Meszaros S, Ferencz V, Csupor E, Mester A, Hosszu E, Toth E et al. Comparison of the femoral neck bone density, quantitative ultrasound and bone density of the heel between dominant and non-dominant side. Eur J Radiol 2006; 60(2): 293-298.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

949. Meszaros S, Toth E, Ferencz V, Csupor E, Hosszu E, Horvath C. Calcaneous quantitative ultrasound measurements predicts vertebral fractures in idiopathic male osteoporosis. Joint Bone Spine 2007; 74(1): 79-84.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

950. Meunier PJ. Treatment of vertebral osteoporosis with fluoride and calcium. Prog Clin Biol Res 1990; 332: 221-230.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

951. Meunier PJ, Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Duboeuf F. Can we stop bone loss and prevent hip fractures in the elderly? Osteoporos Int 1994; 4(Suppl 1): S71-S76.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

952. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. Osteoporos Int 1998; 8(1): 4-12.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

953. Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. Int J Clin Pract 1999; 53(2): 122-129.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

954. Meunier PJ. Anabolic agents for treating postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine 2001; 68(6): 576-581.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

955. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis; a 2-year randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(5): 2060-2066.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

956. Meunier PJ. Therapeutic clinical trials in osteoporosis [Französisch]. Therapie 2003; 58(5): 415-420.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

957. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350(5): 459-468.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

958. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2009; 20(10): 1663-1673.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

959. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2002; 17(4): 709-715.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

960. Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. Am J Med 1994; 97(5): 445-450.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

961. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. Osteoporos Int 2008; 19(1): 1-12.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

962. Michaëlsson K, Lind L, Frystyk J, Flyvbjerg A, Gedeborg R, Berne C et al. Serum adiponectin in elderly men does not correlate with fracture risk. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(10): 4041-4047.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

963. Michalska D, Zikan V, Stpan J, Weichetova M, Kubova V, Krenkova J et al. X-ray densitometry and ultrasonography of the heel bone: sensitivity and comparison with densitometry of the axial skeleton [Tschechisch]. Cas Lek Cesk 2000; 139(8): 231-236.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

964. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18(6): 804-808.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

965. Miki T, Tomiyoshi Y. Evaluation of osteoporosis treatment efficacy by bone mass measurement [Japanisch]. Clin calcium 2004; 14(12): 19-26.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

966. Miki T, Minamide T. Therapeutic agents for disorders of bone and calcium metabolism: minodronic acid hydrate [Japanisch]. Clin calcium 2007; 17(1): 18-22.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

967. Milgrom C, Finestone A, Novack V, Pereg D, Goldich Y, Kreiss Y et al. The effect of prophylactic treatment with risedronate on stress fracture incidence among infantry recruits. Bone 2004; 35(2): 418-424.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

968. Miliuniene E, Alekna V, Peciuliene V, Tamulaitiene M, Maneliene R. Relationship between mandibular cortical bone height and bone mineral density of lumbar spine. Stomatologija 2008; 10(2): 72-75.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

969. Miller BM, Patel SM, Sokos DR. Combining bisphosphonates with raloxifene to treat osteoporosis: a review of the evidence. J Pharm Technol 2006; 22(4): 215-220.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

970. Miller P. Analysis of 1-year vertebral fracture risk reduction data in treatments for osteoporosis. South Med J 2003; 96(5): 478-485.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

971. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. Am J Med 1997; 103(6): 468-476.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

972. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, Orwoll E, Rosen C, Ettinger M et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. Clin Drug Investig 2004; 24(6): 333-341.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

973. Miller PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: the emerging role of intermittent therapy. Clin Ther 2005; 27(4): 361-376.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

974. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. Osteoporos Int 2007; 18(1): 59-68.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

975. Miller PD. Non-vertebral fracture risk reduction with oral bisphosphonates: challenges with interpreting clinical trial data. Curr Med Res Opin 2008; 24(1): 107-119.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

976. Milos G, Spindler A, Rüegsegger P, Seifert B, Mühlebach S, Uebelhart D et al. Cortical and trabecular bone density and structure in anorexia nervosa. Osteoporos Int 2005; 16(7): 783-790.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

977. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchencko M, Boyce SP et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. Clin Breast Cancer 2006; 7(2): 127-132.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

978. Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollahne W. Osteoporosis. Orthopade 1999; 31(7): 681-697.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

979. Minnock E, Cook R, Collins D, Tucker J, Zioupos P. Using risk factors and quantitative ultrasound to identify postmenopausal caucasian women at risk of osteoporosis. J Clin Densitom 2008; 11(4): 485-493.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

980. Mirshahi A. Evaluation eines neuen osteodensitometrischen Verfahrens: Computer-Digitalabsorptiometrie [Dissertation]. Frankfurt a. Main: Goethe-Universität; 2002.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

981. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(1): 85-89.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

982. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. Ann Epidemiol 2008; 18(11): 827-835.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

983. Moayyeri A, Kaptoge S, Luben RN, Wareham NJ, Bingham S, Reeve J et al. Estimation of absolute fracture risk among middle-aged and older men and women: the EPIC-Norfolk population cohort study. Eur J Epidemiol 2009; 24(5): 259-266.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

984. Moayyeri A, Kaptoge S, Dalzell N, Bingham S, Luben RN, Wareham NJ et al. Is QUS or DXA better for predicting the 10-year absolute risk of fracture? J Bone Miner Res 2009; 24(7): 1319-1325.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

985. Moayyeri A, Kaptoge S, Dalzell N, Luben RN, Wareham NJ, Bingham S et al. The effect of including quantitative heel ultrasound in models for estimation of 10-year absolute risk of fracture. Bone 2009; 45(2): 180-184.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

986. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. Calcif Tissue Int 1997; 60(2): 148-154.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

987. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. Osteoporos Int 2001; 12(6): 484-492.
Ausschlussgrund: SO5 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

988. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Mangeri M, Monaco R, Gennari L et al. Usefulness of bone quantitative ultrasound in management of osteoporosis in men. J Clin Densitom 2001; 4(3): 231-237.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

989. Monteforte P, Rovetta G. The favorable effect of clodronate therapy in vertebral osteoporosis [Italienisch]. Rivista Italiana di Biologia e Medicina 1995; 15(3-4): 103-106.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

990. 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 1997; 7(1): 52-58.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

991. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Vergara C, Tallarida F, Crisafulli G et al. Three-year effectiveness of intravenous pamidronate versus pamidronate plus slow-release sodium fluoride for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14(6): 500-506.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

992. Morote J, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Segura RM, Catalan R et al. Analysis of bone alkaline phosphatase as a marker for the diagnosis of osteoporosis in men under androgen ablation. Int J Biol Markers 2003; 18(4): 290-294.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

993. Morote J, Martinez E, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Encabo G et al. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. Eur Urol 2003; 44(6): 661-665.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

994. Morris CA, Cabral D, Cheng H, Katz JN, Finkelstein JS, Avorn J et al. Patterns of bone mineral density testing: current guidelines, testing rates, and interventions. J Gen Intern Med 2004; 19(7): 783-790.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

995. Morris CA, Cheng H, Cabral D, Solomon DH. Predictors of screening and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. Endocrinologist 2004; 14(2): 70-75.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

996. Morris CD, Kraemer DF, Mahon S, Carney N, Nygren P, Helfand M. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring; AHRQ publication no. 01-E032 [Online]. 11.2001 [Zugriff am 14.06.2007]. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.39885.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

997. Morris CD, Kraemer DF, Mahon S, Carney N, Nygren P, Helfand M. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring; AHRQ publication no. 01-E032 [Online]. 11.2001 [Zugriff am 14.06.2007]. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.39885.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

998. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. Am J Cardiol 2001; 88(4): 392-395.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

999. Mosekilde L, Hermann AP, Beck-Nielsen H, Charles P, Nielsen SP, Sorensen OH. The Danish osteoporosis prevention study (DOPS): project design and inclusion of 2000 normal perimenopausal women. Maturitas 1999; 31(3): 207-219.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1000. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. Maturitas 2000; 36(3): 181-193.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1001. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P et al. Hormone replacement therapy reduces the risk of forearm fracture in postmenopausal women: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study [Dänisch]. Ugeskr Laeger 2001; 163(50): 7064-7069.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1002. Mosekilde L, Nielsen LR, Vestergaard P. Strontium ranelate: a new treatment for osteoporosis [Dänisch]. Ugeskr Laeger 2005; 167(37): 3485-3487.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1003. Mounach A, Abayi DAM, Ghazi M, Ghozlani I, Nouijai A, Achemlal L et al. Discordance between hip and spine bone mineral density measurement using DXA: prevalence and risk factors. Semin Arthritis Rheum 2009; 38(6): 467-471.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1004. Mueller D, Econ H, Gandjour A. Cost-effectiveness of using clinical risk factors with and without DXA for osteoporosis screening in postmenopausal women. Value Health 2009; 12(8): 1106-1117.
Ausschlussgrund: DN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1005. Mueller D, Gandjour A. Cost effectiveness of ultrasound and bone densitometry for osteoporosis screening in post-menopausal women. Appl Health Econ Health Policy 2008; 6(2-3): 113-135.
Ausschlussgrund: DN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1006. Mueller D, Weyler E, Gandjour A. Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis. Pharmacoeconomics 2008; 26(6): 513-536.
Ausschlussgrund: DN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1007. Mulleman D, Legroux-Gerot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. Osteoporos Int 2002; 13(5): 388-393.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1008. Mulleman D, Legroux-Gerot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. Osteoporos Int 2002; 13(5): 388-393.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1009. Munoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. Treat Endocrinol 2004; 3(2): 117-132.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1010. Murray TM, Bowyer M. Calcium nutrition and osteoporosis. CMAJ 1996; 155(7): 935-939.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1011. Murray TM, Ste-Marie LG, Bowyer M. Fluoride therapy for osteoporosis. CMAJ 1996; 155(7): 949-954.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1012. Muscoso E, Puglisi N, Mamazza C, Lo GF, Testai M, Abbate S et al. Antiresorption therapy and reduction in fracture susceptibility in the osteoporotic elderly patient: open study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004; 8(2): 97-102.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1013. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Langlois JA, Orwoll ES. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I epidemiologic follow-up study. J Bone Miner Res 1998; 13(6): 918-924.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1014. Mussolino ME, Gillum RF. Low bone mineral density and mortality in men and women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file. Ann Epidemiol 2008; 18(11): 847-850.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1015. Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergström R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture: a prospective, population-based cohort study. Ann Intern Med 1990; 113(2): 95-103.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1016. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. Arch Intern Med 2000; 160(19): 2917-2922.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1017. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M, Tanimoto K et al. Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners' diagnostic performance. Osteoporos Int 2003; 14(8): 659-664.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1018. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M, Tsuda M et al. A computer-aided diagnosis system to screen for osteoporosis using dental panoramic radiographs. Dentomaxillofac Radiol 2008; 37(5): 274-281.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1019. Nakamura K, Masayuki I. Efficacy of optimization of vitamin D in preventing osteoporosis and osteoporotic fractures: a systematic review. Environ Health Prev Med 2006; 11(4): 155-170.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1020. Nakamura T. The importance of genetic and nutritional factors in responses to vitamin D and its analogs in osteoporotic patients. Calcif Tissue Int 1997; 60(1): 119-123.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1021. Nakano T. Treatment of osteoporosis with calcitonin [Japanisch]. Nippon Rinsho 2004; 62(Suppl 2): 423-426.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1022. Nakaoka D, Sugimoto T, Kaji H, Kanzawa M, Yano S, Yamauchi M et al. Determinants of bone mineral density and spinal fracture risk in postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int 2001; 12(7): 548-554.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1023. Nakatsuka K, Inaba M, Aratani H, Iba K, Sato T, Koike T et al. Effects of long-term administration of alfacalcidol on bone mass and bone metabolism in patients with primary osteoporosis-comparison with calcium preparations [Japanisch]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 1997; 34(7): 569-576.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1024. Nam JH, Moon JI, Chung SS, Kim SI, Park KI, Song YD et al. Prevalence and risk factors for vertebral fractures in renal transplants. Transplant Proc 2000; 32(7): 1877.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 4

1025. National Horizon Scanning Unit. DXL Calscan bone densitometer to measure bone mineral density of the os calcis [Online]. 2005 [Zugriff am 17.09.2007]. (Horizon Scanning prioritising summary; Band 9(4)). URL: http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/FE4640F2D36C4618CA25714E0011D1D0/$File/v9_4.pdf.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1026. National Horizon Scanning Unit. Vertebral assessment with DEXA [Online]. 2006 [Zugriff am 10.09.2007]. (Horizon Scanning prioritising summary; Band 13/4). URL: http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/C0C2B288C566A9B2CA2574C800098BA1/$File/Vertebral%20assessment%20with%20DEXA_Screening%20for%20Vertebral%20fracture%20during%20risk%20assessment%20of%20osteoporosis%20June2006.pdf.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1027. National Horizon Scanning Centre. Zoledronic acid (Aclasta): once yearly treatment for post-menopausal osteoporosis; Horizon Scanning technology briefing [Online]. 12.2006 [Zugriff am 05.03.2009]. URL: http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2006/december/Zoledronic_Acid.pdf.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1028. Nava-Bringas TI, Chavez-Arias DD, Del Pilar Diez-Garcia M, Miranda-Duarte A. Renal function status in patients with primary osteoporosis (type 2). Cir Cir 2009; 77(5): 375-380.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1029. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. Osteoporos Int 2005; 16(6): 603-609.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1030. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. Ann Intern Med 2006; 144(11): 832-841.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1031. Need AG, Nordin BE, Chatterton BE. Double-blind placebo-controlled trial of treatment of osteoporosis with the anabolic nandrolone decanoate. Osteoporos Int 1993; 3(Suppl 1): 218-222.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1032. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344(19): 1434-1441.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1033. Nelson HD, Rizzo J, Harris E, Cauley J, Ensrud K, Bauer DC et al. Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogen. Arch Intern Med 2002; 162(20): 2278-2284.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1034. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288(7): 872-881.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1035. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137(6): 529-541.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1036. Nelson RL, Turyk M, Kim J, Persky V. Bone mineral density and the subsequent risk of cancer in the NHANES I follow-up cohort. BMC Cancer 2002; 2(1): 22.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1037. Nelson RL, Turyk M, Kim J, Persky V. Bone mineral density and subsequent risk of prostate cancer in the NHANES-1 follow-up. IARC Sci Publ 2002; 156: 319-321.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1038. Netelenbos JC. Bisphosphonate treatment prevents hip fractures in 70-79 year old women with osteoporotic vertebral fractures [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145(28): 1336-1338.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1039. Neuprez A, Hiligsmann M, Scholtissen S, Bruyere O, Reginster JY. Strontium ranelate: the first agent of a new therapeutic class in osteoporosis. Adv Ther 2008; 25(12): 1235-1256.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1040. Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, Rubin SR, Ensrud K, Yates AJ et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Arch Intern Med 2000; 160(1): 77-85.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1041. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. Osteoporos Int 2006; 17(2): 273-280.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1042. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, Reginster JY, Dore RK, Zanchetta JR et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. Osteoporos Int 2006; 17(11): 1630-1637.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1043. Newton MT, Archer JA, Scruggs M, Geter K, Al-Dabagh H, Lloyd E et al. Low bone mass and fractures on foot radiographs: missed opportunities to evaluate for osteoporosis: a pilot study. J Am Podiatr Med Assoc 2009; 99(1): 1-7.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1044. Nguyen HD, Bakshi AK, Borum ML. The frequency of osteoporosis screening in men with inflammatory bowel disease. Am J Mens Health 2010; 4(1): 71-74.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1045. Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of biophosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. J Bone Miner Res 2006; 21(2): 340-349.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1046. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fractures in women and men. J Bone Miner Res 2007; 22(6): 781-788.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "DOES" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 4

1047. Nicholson WK, Brown AF, Gathe J, Grumbach K, Washington AE, Perez-Stable EJ. Hormone replacement therapy for African American women: missed opportunities for effective intervention. Menopause 1999; 6(2): 147-155.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1048. NIHR Evaluation,Trials and Studies Coordinating Centre. Strontium ranelate for the prevention of osteoporoticfractures in post-menopausal women with osteoporosis: Technology Assessment Report for NICE; PjtRef 04/28/01; project record [Online]. In: Cochrane CRD Health Technology Assessment Database. 20.08.2005 [Zugriff am 21.04.2010]. URL: http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=32005000982.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1b

1049. Nijs J, Westhovens R, Joly J, Cheng XG, Borghs H, Dequeker J. Diagnostic sensitivity of peripheral quantitative computed tomography measurements at ultradistal and proximal radius in postmenopausal women. Bone 1998; 22(6): 659-664.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1050. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12(8): 931-935.
Ausschlussgrund: SO3 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1051. Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. J Hepatol 2002; 37(1): 93-100.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1052. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. Osteoporos Int 1997; 7(1): 7-22.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1053. Njeh CF, Boivin CM, Gough A, Hans D, Srivastav SK, Bulmer N et al. Evaluation of finger ultrasound in the assessment of bone status with application of rheumatoid arthritis. Osteoporos Int 1999; 9(1): 82-90.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1054. Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: Precision and hip fracture discrimination. Osteoporos Int 2000; 11(12): 1051-1062.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1055. Njeh CF, Chen MB, Fan B, Grigorian M, Shepherd JA, Saeed I et al. Evaluation of a gel-coupled quantitative ultrasound device for bone status assessment. J Ultrasound Med 2001; 20(11): 1219-1228.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1056. Nogami R. Bone mass measurement of cortical bone of the tibia using quantitative ultrasound: clinical application [Japanisch]. Kawasaki Medical Journal 2001; 27(1): 17-22.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1057. Noguera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. J Pediatr Endocrinol

2003; 16(4): 529-536.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1058. Nordstrom A, Eriksson M, Stegmayr B, Gustafson Y, Nordstrom P. Low bone mineral density is an independent risk factor for stroke and death. Cerebrovasc Dis 2009; 29(2): 130-136.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1059. Nuti R, Bianchi G, Brandi ML, Caudarella R, D'Erasmo E, Fiore C et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. Rheumatol Int 2006; 26(5): 445-453.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1060. Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G, Caffarelli C, Crepaldi G et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. Osteoporos Int 2009; 20(6): 989-998.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1061. Nyquist F, Gardsell P, Sernbo I, Jeppsson JO, Johnell O. Assessment of sex hormones and bone mineral density in relation to occurrence of fracture in men: a prospective population-based study. Bone 1998; 22(2): 147-151.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1062. Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Devogelaer JP, Houssiau FA. Oral pamidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced lumbar spine bone loss in premenopausal connective tissue disease (mainly lupus) patients. Lupus 2005; 14(7): 517-520.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1063. O'Brien KO. Combined calcium and vitamin D supplementation reduces bone loss and fracture incidence in older men and women. Nutr Rev 1998; 56(5 Pt 1): 148-150.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1064. O'Connell D, Robertson J, Henry D, Gillespie W. A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women; II.: an assessment of treatment effects. Climacteric 1998; 1(2): 112-123.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1065. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD005326.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1066. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. Osteoporos Int 2006; 17(7): 1008-1012.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1067. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Fruhauf G, Fahrleitner A, Dobnig H et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of

patients with ankylosing spondylitis. Osteoporos Int 2003; 14(12): 995-1000.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1068. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. J Bone Miner Res 2008; 23(10): 1591-1600.
Ausschlussgrund: TM3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1069. Oestreicher JH, Chung HT, Hurwitz JJ. The correlation of clinical lacrimal bone density and thickness, established at the time of DCR surgery, with systemic bone mineral densitometry testing. Orbit 2000; 19(2): 73-79.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1070. Oglesby AK, Minshall ME, Shen W, Xie S, Silverman SL. The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women. J Rheumatol 2003; 30(7): 1579-1583.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1071. Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. J Intern Med 1993; 234(3): 237-244.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1072. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. J Bone Miner Res 2000; 15(7): 1384-1392.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1073. Olszynski WP, Davison KS, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. Clin Ther 2004; 26(1): 15-28.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1074. Olszynski WP, Davison KS, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. Clin Ther 2004; 26(1): 15-28.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1075. Olszynski WP, Davison KS, Ioannidis G, Brown JP, Hanley DA, Josse RG et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. Osteoporos Int 2006; 17(2): 217-224.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1076. Olszynski WP, Davison KS. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. Expert Opin Pharmacother 2008; 9(3): 491-498.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1077. Orimo H. Clinical application of 1alpha(OH)D3 in Japan. Aktuelle Rheumatologie 1994; 19(Suppl 1): 27-30.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1078. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Onaya T, Miyazaki S et al. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1994; 54(5): 370-376.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1079. Orimo H. Calcium intake and osteoporosis [Japanisch]. Clin calcium 2004; 14(11): 108-110.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1080. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Kvien TK, Falch JA et al. Quantitative ultrasound and bone mineral density: discriminatory ability in patients with rheumatoid arthritis and controls with and without vertebral deformities. Ann Rheum Dis 2004; 63(8): 945-951.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1081. Ortolani S, Vai S. Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. Bone 2006; 38(2 Suppl 1): 19-22.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1082. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343(9): 604-610.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1083. Orwoll E, Blank JB, Barrett-Connor E, Cauley J, Cummings S, Ensrud K et al. Design and baseline characteristics of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study: a large observational study of the determinants of fracture in older men. Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 569-585.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1084. Osteoporosis Methodology Group, Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 496-497.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1085. Overgaard K, Hansen MA, Riis BJ, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DEXA) for fractures in elderly postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1992; 50(1): 30-35.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1086. Overgaard K, Ravn P, Hansen MA, Christiansen C. Salmon calcitonin in osteoporosis: the effect of intranasal application on bone mineral content and fracture frequency in postmenopausal women with manifest osteoporotic changes [Dänisch]. Ugeskr Laeger 1993; 155(31): 2387-2391.
Ausschlussgrund: A1 (Mehrfachpublikation zur Studie "Overgaard 1992" ohne relevante Zusatzpublikation); Teilziel 1

1087. Oyoo GO, Kariuki JG. Osteoporosis: from hormonal replacement therapy to bisphosphonates and beyond; a review. East Afr Med J 2007; 84(11): 534-545.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1088. Ozcakar L, Guven GS, Unal S, Akinci A. Osteoporosis In Turkish HIV/AIDS patients: comparative analysis by dual energy X-ray absorptiometry and digital X-ray radiogrammetry. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1363-1367.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1089. Ozgocmen S, Karaoglan B, Cimen OB, Yorgancioglu ZR. Relation between grip strength and hand bone mineral density in healthy women aged 30-70. Singapore Med J 2000; 41(6): 268-270.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1090. Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70(3): 705-710.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1091. Paetzold W. Wertigkeit der Knochendichtemessung mittels Quantitativer Ultraschalldensitometrie (QUS) am Kalkaneus bei Osteoporose, Osteopenie und anderen metabolischen Osteopathien [Dissertation]. Heidelberg: Universität; 1999.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1092. Pafumi C, Chiarenza M, Zizza G, Roccasalva L, Ciotta L, Farina M et al. Role of DEXA and ultrasonometry in the evaluation of osteoporotic risk in postmenopausal women. Maturitas 2002; 42(2): 113-117.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1093. Pages Bolibar E, Climent Barbera JM, IborraUrios J, Rodriguez-Pinero Duran M, Pena Arrebola A. Tai Chi, falls and osteoporosis [Spanisch]. Rehabilitacion 2005; 39(5): 230-245.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1094. Pak CY, Sakhaee K, Zerwekh JE. Effect of intermittent therapy with a slow-release fluoride preparation. J Bone Miner Res 1990; 5(Suppl 1): S49-S55.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1095. Pak CY, Sakhaee K, Piziak V, Peterson RD, Breslau NA, Boyd P et al. Slow-release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1994; 120(8): 625-632.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1096. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride: final report of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1995; 123(6): 401-408.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1097. Pak CY, Adams-Huet B, Sakhaee K, Bell NH, Licata A, Johnston C et al. Comparison of nonrandomized trials with slow-release sodium fluoride with a randomized placebo-

controlled trial in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1996; 11(2): 160-168.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1098. Pak CYC, Sakhaee K, Rubin CD, Zerwekh JE. Sustained-release sodium fluoride in the management of established postmenopausal osteoporosis. Am J Med Sci 1997; 313(1): 23-32.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1099. Pal L, Hailpern SM, Santoro NF, Freeman R, Barad D, Kipersztok S et al. Association of pelvic organ prolapse and fractures in postmenopausal women: analysis of baseline data from the Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin trial. Menopause 2008; 15(1): 59-66.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1100. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2005; 45(4): 638-649.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1101. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3): CD005015.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1102. Palomba S, Orio F Jr, Manguso F, Falbo A, Russo T, Tolino A et al. Efficacy of risedronate administration in osteoporotic postmenopausal women affected by inflammatory bowel disease. Osteoporos Int 2005; 16(9): 1141-1149.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1103. Palomba S, Manguso F, Orio F Jr, Russo T, Oppedisano R, Sacchinelli A et al. Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. Menopause 2008; 15(4 Pt 1): 730-736.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1104. Pande KC, Pande SK, De Takats D, McCloskey EV. Modified calcaneal index: a new screening tool for osteoporosis based on plain radiographs of the calcaneum. J Orthop Surg (Hong Kong) 2005; 13(1): 27-33.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1105. Panichkul S, Sripramote M, Sriussawaamorn N. Diagnostic performance of quantitative ultrasound calcaneus measurement in case finding for osteoporosis in Thai postmenopausal women. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30(6): 418-426.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1106. Panichkul S, Panichkul P, Sritara C, Tamdee D. Cost-effectiveness analysis of various screening methods for osteoporosis in perimenopausal Thai women. Gynecol Obstet Invest 2006; 62(2): 89-96.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1107. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N et al. VIII: meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23(4): 560-569.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1108. Papadokostakis G, Damilakis J, Mantzouranis E, Katonis P, Hadjipavlou A. The effectiveness of calcitonin on chronic back pain and daily activities in postmenopausal women with osteoporosis. Eur Spine J 2006; 15(3): 356-362.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1109. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D et al. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Osteoporos Int 2008; 19(4): 581-587.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1110. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int 2005; 16(5): 468-474.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1111. Papapoulos SE, Schimmer RC. Changes in bone remodelling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: Implications from clinical studies with ibandronate. Ann Rheum Dis 2007; 66(7): 853-858.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1112. Parikh S, Avorn J, Solomon DH. Pharmacological management of osteoporosis in nursing home populations: a systematic review. J Am Geriatr Soc 2009; 57(2): 327-334.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1113. Park HM, Sedrine WB, Reginster JY, Ross PD. Korean experience with the OSTA risk index for osteoporosis: a validation study. J Clin Densitom 2003; 6(3): 247-250.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1114. Passeri G, Passeri M. Clinical surveillance of osteoporotic patients [Italienisch]. Recenti Prog Med 2003; 94(5): 211-216.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1115. Pate DA, Messina OD. Development and validation of a predictive score on osteoporosis (OPARG score) [Spanisch]. Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas 2006; 15(3): 39-43.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1116. Patel R, Blake GM, Fogelman I. Evaluation of osteoporosis using skin thickness measurements. Calcif Tissue Int 2007; 81(6): 442-449.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1117. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and

women over the age of 60. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9): 3011-3019.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1118. Peppone LJ, Hebl S, Purnell JQ, Reid ME, Rosier RN, Mustian KM et al. The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review. Osteoporos Int 04.12.2009 [Epub ahead of print] .
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1119. Peretz A, De Maertelaer V, Moris M, Wouters M, Bergmann P. Evaluation of quantitative ultrasound and dual X-Ray absorptiometry measurements in women with and without fractures. J Clin Densitom 1999; 2(2): 127-133.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1120. Peretz A, Penaloza A, Mesquita M, Dratwa M, Verhas M, Martin P et al. Quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry measurements of the calcaneus in patients on maintenance hemodialysis. Bone 2000; 27(2): 287-292.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1121. Perez-Castrillon JL, Abad L, Vega G, Sanz-Cantalapiedra A, Sanchez S, Hernandez G et al. Effects of statins on bone markers bone mineral density and fractures: possible role in osteoporosis treatment. Current Pharmaceutical Analysis 2006; 2(2): 161-168.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1122. Perez-Castrillon JL, Sagredo MG, Conde R, Del Pino-Montes J, De Luis D. OST risk index and calcaneus bone densitometry osteoporosis diagnosis. J Clin Densitom 2007; 10(N4): 404-407.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1123. Peterson MGE, Galsworthy T, Lane J. Maintenance of bone density: outcomes over five years of attendance at an osteoporosis center. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000; 55A(3): M141-M146.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1124. Pfeilschifter J. 2006 DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114(10): 611-622.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1125. Phillipi CA, Remmington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): CD005088.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1126. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. Am J Kidney Dis 1996; 28(1): 105-114.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1127. Pinheiro MM, Castro CH, Frisoli A, Jr., Szejnfeld VL. Discriminatory ability of quantitative ultrasound measurements is similar to dual-energy X-ray absorptiometry in a Brazilian women population with osteoporotic fracture. Calcif Tissue Int 2003; 73(6): 555-564.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1128. Pinheiro MM, Castro CM, Szejnfeld VL. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of Brazilian elderly women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61A(2): 196-203.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1129. Pinkerton JV, Archer DF, Utian WH, Menegoci JC, Levine AB, Chines AA et al. Bazedoxifene effects on the reproductive tract in postmenopausal women at risk for osteoporosis. Menopause 2009; 16(6): 1102-1108.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1130. Pluijm SM, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. Osteoporos Int 1999; 9(6): 550-556.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1131. Pocock NA, Culton NL, Gilbert GR, Hoy ML, Babicheva R, Chu JM et al. Potential roles for quantitative ultrasound in the management of osteoporosis. Med J Aust 2000; 173(7): 355-358.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1132. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Osteoporos Int 1999; 9(5): 461-468.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1133. Pongchaiyakul C, Nguyen D, Pongchaiyakul C, Nguyen TV. Development and validation of a new clinical risk index for prediction of osteoporosis in Thai women. J Med Assoc Thai 2004; 87(8): 910-916.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1134. Pongchaiyakul C, Nguyen D, Pongchaiyakul C, Nguyen TV. Development and validation of a new clinical risk index for prediction of osteoporosis in Thai women. J Med Assoc Thai 2004; 87(8): 910-916.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1135. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Clinical risk indices, prediction of osteoporosis, and prevention of fractures: diagnostic consequences and costs. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1444-1450.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1136. Pongchaiyakul C, Panichkul S, Songpatanasilp T, Nguyen TV. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and quantitative ultrasound measurement. Osteoporos Int 2007; 18(4): 525-531.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1137. Pontiroli AE, Pajetta E, Calderara A, Alberetto M, Pozza G, Manganelli V et al. Intranasal and intramuscular human calcitonin in female osteoporosis and in Paget's disease of bones: a pilot study. J Endocrinol Invest 1991; 14(1): 47-51.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1138. Poole KES, Compston JE. Osteoporosis and its management. BMJ 2006; 333(7581): 1251-1256.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1139. Popp AW, Senn C, Franta O, Krieg MA, Perrelet R, Lippuner K. Tibial or hip BMD predict clinical fracture risk equally well: results from a prospective study in 700 elderly Swiss women. Osteoporos Int 2009; 20(8): 1393-1399.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1140. Potocki K. Imaging of metabolic bone diseases [Kroatisch]. Reumatizam 2006; 53(2): 36-39.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1141. Pouilles JM, Tremollieres F, Todorovsky N, Ribot C. Precision and sensitivity of dual-energy x-ray absorptiometry in spinal osteoporosis. J Bone Miner Res 1991; 6(9): 997-1002.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1142. Pouilles JM, Ribot C, Tremollieres F. Is absorptiometry useful for monitoring osteoporosis treatment? Joint Bone Spine 2001; 68(5): 367-369.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1143. Preisinger E, Kerschan-Schindl K, Wöber C, Kollmitzer J, Ebenbichler G, Hamwi A et al. The effect of calisthenic home exercises on postmenopausal fractures: a long-term observational study. Maturitas 2001; 40(1): 61-67.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1144. Prevrhal S, Shepherd JA, Faulkner KG, Gaither KW, Black DM, Lang TF. Comparison of DXA hip structural analysis with volumetric QCT. J Clin Densitom 2008; 11(2): 232-236.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1145. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. J Bone Miner Res 2005; 20(9): 1507-1513.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1146. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial

in elderly women. Arch Intern Med 2006; 166(8): 869-875.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1147. Prior J, Burdge D, Maan E, Milner R, Hankins C, Klein M et al. Fragility fractures and bone mineral density in HIV positive women: a case-control population-based study. Osteoporos Int 2007; 18(10): 1345-1353.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1148. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. Clin Ther 2006; 28(4): 475-490.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1149. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008; 148(9): 680-684.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1150. Qin M, Lin S, Song Z, Tian J, Chen F, Yan H et al. Comparison of bone mass in forearm, lumbar vertebra and hip by single and/or dual energy X-ray absorptiometry. Chin Med Sci J 1999; 14(2): 117-120.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1151. Qu Y, Wong M, Thiebaud D, Stock JL. The effect of raloxifene therapy on the risk of new clinical vertebral fractures at three and six months: a secondary analysis of the MORE trial. Curr Med Res Opin 2005; 21(12): 1955-1959.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1152. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. Clin Ther 2004; 26(6): 841-854.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1153. Rackoff PJ, Rosen CJ. Peripheral bone mass measurements: current and future perspectives on quantitative ultrasound and peripheral DXA. J Clin Densitom 1998; 1(3): 287-294.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1154. Raisz LG. Clinical practice: screening for osteoporosis. N Engl J Med 2005; 353(2): 164-171.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1155. Ramnemark A, Nyberg L, Lorentzon R, Englund U, Gustafson Y. Progressive hemiosteoporosis on the paretic side and increased bone mineral density in the nonparetic arm the first year after severe stroke. Osteoporos Int 1999; 9(3): 269-275.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1156. Ray JG, Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD. Anticonvulsant drug use and low bone mass in adults with neurodevelopmental disorders. QJM 2002; QJM(4): 219-223.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1157. Rea JA, Chen MB, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK et al. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent

vertebral deformity identification. J Bone Miner Res 2000; 15(3): 564-574.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1158. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. Bone 2004; 34(5): 890-899.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1159. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res 1996; 11(12): 1961-1966.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1160. Recker RR, Kendler D, Recknor CP, Rooney TW, Lewiecki EM, Utian WH et al. Comparative effects of raloxifene and alendronate on fracture outcomes in postmenopausal women with low bone mass. Bone 2007; 40(4): 843-851.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1161. Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, Garcia Hernandez PA et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. J Bone Miner Res 2008; 23(1): 6-16.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1162. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B, Czerwinski E, Bonvoisin B, Masanauskaite D et al. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. Bone 2010; 46(3): 660-665.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1163. Reeb H. Bewertung mechanischer Parameter des Femurs, des distalen Radius und der Lendenwirbelsäule durch densitometrische und strukturelle Parameter im Bereich der Osteoporose-Frühdiagnostik [Dissertation]. Ulm: Universität; 1998.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

1164. Reginster JY, Christiansen C, Roux C, Fechtenbaum J, Rouillon A, Tou KP. Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12(3): 169-177.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1165. Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. Curr Pharm Des 2002; 8(21): 1907-1916.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1166. Reginster JY. Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormone replacement therapy or tibolone? Effects on bone [Französisch]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002; 31(6): 541-549.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1167. Reginster JY, Felsenberg D, Pavo I, Stepan J, Payer J, Resch H et al. Effect of raloxifene combined with monofluorophosphate as compared with monofluorophosphate alone in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, controlled trial. Osteoporos Int 2003; 14(9): 741-749.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1168. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. Osteoporos Int 2003; 14(Suppl 3): S56-S65.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1169. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Drugs Today (Barc) 2003; 39(2): 89-101.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1170. Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, Henrotin Y, Bruyere O, Agnusdei D et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. Bone 2004; 34(2): 344-351.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1171. Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Expert Opin Investig Drugs 2004; 13(7): 857-864.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1172. Reginster JY, Richy F, Bruyere O. A critical analysis of the efficacy of estrogens on spinal and non-spinal fracture reduction. Reproduction Humaine et Hormones 2004; 17(5): 419-423.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1173. Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, Leonori L. Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. Curr Osteoporos Rep 2005; 3(1): 30-34.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1174. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. Bone 2009; 45(6): 1059-1064.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1175. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2008; 58(6): 1687-1695.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1176. Reginster JY, Neuprez A, Bruyere O. Ibandronate in profile: drug characteristics and clinical efficacy. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4(7): 941-951.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1177. Rehm C. Vergleich der Knochendichtemessung mittels Dual Röntgen Absorptiometrie und Quantitativer Ultrasonometrie an Kalkaneus und distalem Radius [Dissertation]. Heidelberg: Universität; 2003.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

1178. Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. Arthritis Rheum 2002; 46(5): 1292-1297.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1179. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. J Bone Miner Res 2000; 15(6): 1006-1013.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1180. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. J Bone Miner Res 2000; 15(6): 1006-1013.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1181. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2001; 69(4): 242-247.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1182. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2001; 69(4): 242-247.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1183. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly trial): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. Obstet Gynecol Surv 2009; 64(8): 521-523.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1184. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(6): 1595-1599.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1185. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 1995; 98(4): 331-335.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1186. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol Surv 1995; 50(10): 733-735.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

1187. Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial; long-term intervention with Pravastatin in ischaemic disease. Lancet 2001; 357(9255): 509-512.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1188. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. Am J Med 2006; 119(9): 777-785.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1189. Reid IR, Cundy T, Grey AB, Horne A, Clearwater J, Ames R et al. Addition of monofluorophosphate to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(7): 2446-2452.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1190. Rejnmark L, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Eiken P, Mosekilde L. Dietary intake of folate, but not vitamin B2 or B12, is associated with increased bone mineral density 5 years after the menopause: results from a 10-year follow-up study in early postmenopausal women. Calcif Tissue Int 2008; 82(1): 1-11.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1191. Revel L, Sorbera LA, Martin L. Teriparatide: treatment of osteoporosis, parathyroid hormone analog. Drugs Future 2000; 25(8): 803-808.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1192. Rhew EY, Lee C, Eksarko P, Dyer AR, Tily H, Spies S et al. Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of followup in women with and without systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008; 35(2): 230-236.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1193. Richard AA, Harrison TM. Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in treating osteoporosis. Am J Health Syst Pharm 2002; 59(4): 372-377.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1194. Richards JB, Joseph L, Schwartzman K, Kreiger N, Tenenhouse A, Goltzman D. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone mineral density: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Osteoporos Int 2006; 17(9): 1410-1419.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1195. Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, Styrkarsdottir U, Estrada K, Halldorsson BV et al. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis

and osteoporotic fracture. Ann Intern Med 2009; 151(8): 528-537.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1196. Richards JS, Amdur RL, Kerr GS. Osteoporosis risk factor assessment increases the appropriate use of dual energy X-ray absorptiometry in men and reduces ethnic disparity. J Clin Rheumatol 2008; 14(1): 1-5.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1197. Richards JS, Peng J, Amdur RL, Mikuls TR, Hooker RS, Michaud K et al. Dual-energy X-ray absorptiometry and evaluation of the osteoporosis self-assessment tool in men with rheumatoid arthritis. J Clin Densitom 2009; 12(4): 434-440.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1198. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. Osteoporos Int 2003; 14(3): 179-190.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1199. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. Osteoporos Int 2004; 15(4): 301-310.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1200. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. Calcif Tissue Int 2005; 76(3): 176-186.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1201. Rico H, Hernandez ER, Revilla M, Gomez-Castresana F. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. Bone Miner 1992; 16(2): 131-138.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1202. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 1990; 322(12): 802-809.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1203. Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, Hodgson SF, Wahner HW, Muhs J et al. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. J Bone Miner Res 1994; 9(2): 265-275.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1204. Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa: a longitudinal study of cortical bone mass. JAMA 1991; 265(9): 1133-1138.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1205. Ringa V, Durieux P. Evaluation of bone mineral density measurement. Paris: L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante; 1991.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

1206. Ringa V. Epidemiological data on fracture risk evaluated by bone mass measurement. Reproduction Humaine et Hormones 1998; 11(10): 777-782.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1207. Ringe JD. Behandlung der primären Osteoporose mit Calcium und Lachscalcitonin. Dtsch Med Wochenschr 1990; 115(31-32): 1176-1182.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1208. Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, Umbach R. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: dose-related effects on bone density and fracture rate. Osteoporos Int 1999; 9(2): 171-178.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1209. Ringe JD, Coster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. Calcif Tissue Int 1999; 65(4): 337-340.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1210. Ringe JD, Cöster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose mit Alfacalcidol/Kalzium und Vitamin D/Kalzium. Z Rheumatol 2000; 59(3): 176-182.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1211. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(11): 5252-5255.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1212. Ringe JD, Rovati LC. Treatment of osteoporosis in men with fluoride alone or in combination with bisphosphonates. Calcif Tissue Int 2001; 69(4): 252-255.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1213. Ringe JD, Setnikar I. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy in postmenopausal osteoporosis: an open-label pilot efficacy and safety study. Rheumatol Int 2002; 22(1): 27-32.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1214. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. Osteoporos Int 2003; 14(10): 801-807.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1215. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in

established corticosteroid-induced osteoporosis. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(6): 743-749.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1216. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. Rheumatol Int 2004; 24(2): 110-113.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1217. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheumatol Int 2004; 24(2): 63-70.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1218. Ringe JD, Faber H, Fahramand P, Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. J Rheumatol 2005; 32(Suppl 76): 33-40.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1219. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy of etidronate and sequential monofluorophosphate in severe postmenopausal osteoporosis: a pilot study. Rheumatol Int 2005; 25(4): 296-300.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1220. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. Rheumatol Int 2006; 26(5): 427-431.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1221. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of alendronate and alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). Rheumatol Int 2007; 27(5): 425-434.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1222. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. Rheumatol Int 2009; 29(3): 311-315.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1223. Ringertz H. Bone density measurement: a systematic review; a report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. J Intern Med Suppl 1997; 739: 1-60.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1224. Ringertz HG. Critical evaluation of bone densitometry. Acad Radiol 1997; 4(2): 150-153.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1225. Rizzato G, Riboldi A, Imbimbo B, Torresin A, Milani S. The long-term efficacy and safety of two different corticosteroids in chronic sarcoidosis. Respir Med 1997; 91(8): 449-460.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1226. Rizzoli R. A new treatment for post-menopausal osteoporosis: strontium ranelate. J Endocrinol Invest 2005; 28(8 Suppl): 50-57.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1227. Robinson RJ, Carr I, Iqbal SJ, Al-Azzawi F, Abrams K, Mayberry JF. Screening for osteoporosis in Crohn's disease: a detailed evaluation of calcaneal ultrasound. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10(2): 137-140.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1228. Rodevand E, Mikkelsen K, Nordvag BY, Haga HJ, Forre O, Johnsen V et al. Medical prophylaxis and treatment of steroid induced osteoporosis [Norwegisch]. Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125(12): 1643-1645.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1229. Rosenthall L, Caminis J, Tenehouse A. Calcaneal ultrasonometry: response to treatment in comparison with dual x-ray absorptiometry measurements of the lumbar spine and femur. Calcif Tissue Int 1999; 64(3): 200-204.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1230. Ross P, Huang C, Davis J, Imose K, Yates J, Vogel J et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. Bone 1995; 16(3): 325-332.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1231. 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 1993; 3(3): 120-126.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1232. 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 1994; 9(11): 1833-1837.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1233. Rossini M, Viapiana O, Del Marco A, De Terlizzi F, Gatti D, Adami S. Quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis: correlation with bone mineral density and risk of vertebral fractures. Calcif Tissue Int 2007; 80(1): 44-49.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1234. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S. Once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: translation and updated review. Clin Ther 2009; 31(7): 1497-1510.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1235. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3): 321-333.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1236. Roux C. Methods for measuring bone density and clinical applications for evaluating osteoporosis risk [Französisch]. Ann Med Interne (Paris) 2000; 151(5): 385-391.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1237. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. J Bone Miner Res 2006; 21(4): 536-542.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1238. Roux C. Antifracture efficacy of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. Bone 2007; 40(5 Suppl): S9-S11.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1239. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. Calcif Tissue Int 2009; 84(1): 13-19.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1240. Rozenberg S, Peretz A, Praet JP, Vandromme J, Ham H. Bone mineral density measured by dual photon and dual energy X-ray absorptiometry: a problem of accuracy. Nucl Med Commun 1993; 14(3): 189-191.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1241. Rubin MP. Outpatient x-ray dual-energy osteodensitometry in diagnosis of early disorders of mineral bone density and monitoring of postmenopausal osteoporosis treatment [Russisch]. Ter Arkh 2009; 81(1): 29-36.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1242. Rud B, Hilden J, Hyldstrup L, Hrobjartsson A. Performance of the Osteoporosis Self-Assessment Tool in ruling out low bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review. Osteoporos Int 2007; 18(9): 1177-1187.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1243. Rud B, Hilden J, Hyldstrup L, Hrobjartsson A. The Osteoporosis Self-Assessment Tool versus alternative tests for selecting postmenopausal women for bone mineral density assessment: a comparative systematic review of accuracy. Osteoporos Int 2009; 20(4): 599-607.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1244. Russo CR. Peripheral CT in the diagnosis of osteoporosis. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2005; 2(2): 113-118.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1245. Rust C, Rau H, Gerbes AL, Pape GR, Haller M, Kramling HJ et al. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis: Risk assessment and 11- year follow-up. Digestion 2000; 62(1): 38-43.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1246. Rutherford OM. Is there a role for exercise in the prevention of osteoporotic fractures? Br J Sports Med 1999; 33(6): 378-386.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1247. Saad F, Karakiewicz P, Perrotte P. The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer. World J Urol 2005; 23(1): 14-18.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1248. Saad F, Adachi JD, Brown JP, Canning LA, Gelmon KA, Josse RG et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. J Clin Oncol 2008; 26(33): 5465-5476.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1249. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1998; 339(5): 292-299.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1250. Sahota O, San P, Cawte SA, Pearson D, Hosking DJ. A comparison of the longitudinal changes in quantitative ultrasound with dual-energy X-ray absorptiometry: the four-year effects of hormone replacement therapy. Osteoporos Int 2000; 11(1): 52-58.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1251. Salehi I, Khazaeli S, Hatami P, Malekpour M. Bone density in patients with chondromalacia patella. Rheumatol Int 22.09.2009 [Epub ahead of print] .
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1252. Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kröger H, Komulainen M, Saarikoski S et al. The protective effect of hormone-replacement therapy on fracture risk is modulated by estrogen receptor alpha genotype in early postmenopausal women. J Bone Miner Res 2000; 15(12): 2479-2486.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1253. Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kroger H, Komulainen M, Pallonen H et al. Relation of androgen receptor gene polymorphism to bone mineral density and fracture risk in early postmenopausal women during a 5-year randomized hormone replacement therapy trial. J Bone Miner Res 2003; 18(2): 319-324.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1254. Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kroger H, Komulainen M, Pallonen H et al. Relation of aromatase gene polymorphism and hormone replacement therapy to serum estradiol levels, bone mineral density, and fracture risk in early postmenopausal women. Ann Med 2003; 35(4): 282-288.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1255. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. J Bone Miner Res 2000; 15(9): 1818-1824.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1256. Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2001; 15(3): 401-413.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1257. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. J Bone Miner Res 2003; 18(5): 919-924.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1258. Sampietro-Colom L, Almazan C, Granados A. Bone densitometry assessment. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research; 1993.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1259. Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D'Erasmo E et al. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. J Endocrinol Invest 2008; 31(4): 321-326.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1260. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. J Bone Miner Res 2002; 17(1): 1-10.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1261. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. J Bone Miner Res 2004; 19(3): 394-401.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1262. Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year followup. J Rheumatol 2003; 30(12): 2673-2679.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1263. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K. Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and calcium supplementation. Stroke 1997; 28(4): 736-739.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1264. Sato Y, Honda Y, Kuno H, Oizumi K. Menatetrenone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients. Bone 1998; 23(3): 291-296.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1265. Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K. Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1alpha-hydroxyvitamin D3 in elderly patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(1): 64-68.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1266. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Saruwatari N, Oizumi K. Effect of ipriflavone on bone in elderly hemiplegic stroke patients with hypovitaminosis D. Am J Phys Med Rehabil 1999; 78(5): 457-463.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1267. Sato Y, Asoh T, Kondo I, Satoh K. Vitamin D deficiency and risk of hip fractures among disabled elderly stroke patients. Stroke 2001; 32(7): 1673-1677.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1268. Sato Y, Honda Y, Kaji M, Asoh T, Hosokawa K, Kondo I et al. Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency. Bone 2002; 31(1): 114-118.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1269. Sato Y, Metoki N, Iwamoto J, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in stroke patients. Neurology 2003; 61(3): 338-342.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1270. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2005; 20(8): 1327-1333.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1271. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293(9): 1082-1088.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1272. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease. Bone 2005; 36(1): 61-68.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1273. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. Arch Intern Med 2005; 165(15): 1743-1748.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1274. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. Neurology 2005; 64(5): 811-816.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1275. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a

randomized controlled trial. Arch Intern Med 2005; 165(15): 1737-1742.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1276. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Alendronate and vitamin D2 for prevention of hip fracture in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. Mov Disord 2006; 21(7): 924-929.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1277. Sato Y, Honda Y, Asoh T, Iwamoto J. Longitudinal study of bone and calcium metabolism and fracture incidence in spinocerebellar degeneration. Eur Neurol 2006; 56(3): 155-161.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1278. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J. Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracture in elderly men with Parkinson disease. Neurology 2007; 68(12): 911-915.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1279. Sato Y, Honda Y, Jun I. Long-term oral anticoagulation therapy and the risk of hip fracture in patients with previous hemispheric infarction and nonrheumatic atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis 2010; 29(1): 73-78.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1280. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13(5): 517-520.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1281. Sawada K, Morishige K, Ohmichi M, Nishio Y, Yamamoto T, Hayakawa J et al. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) is useful for monitoring bone mineral density of the patients who receive hormone replacement therapy. Maturitas 2007; 56(4): 343-349.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1282. Sawka AM, Papaioannou A, Adachi JD, Gafni A, Hanley DA, Thabane L. Does Alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. BMC Musculoskelet Disord 2005; 6: 39.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1283. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, Tashkin DP, Madhok T, Skeans M et al. Loss of bone density with inhaled triamcinoline in lung health study II. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(12): 1302-1309.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1284. Scheidt-Nave C, Felsenberg D, Kragl G, Bruckner T, Leidig-Bruckner G, Wüster C et al. Is vertebral deformity a valid index of prevalent vertebral osteoporotic fracture? Clinical Nuclear Medicine 1998; 23(8): 564-568.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1285. Schmitt NM, Schmitt J, Doren M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an update. Maturitas 2009; 63(1): 34-38.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1286. Schnabel M, Eser G, Ziller V, Mann D, Mann E, Hadji P. Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit proximaler Femurfraktur: eine Untersuchung zur Wertigkeit der quantitativen Ultrasonometrie im Vergleich zum Gold Standard DXA. Zentralbl Chir 2005; 130(5): 469-475.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1287. Schneider J, Bundschuh B, Spath C, Landkammer C, Müller H, Sommer U et al. Discrimination of Patients with and without Vertebral Fractures as Measured by Ultrasound and DXA Osteodensitometry. Calcif Tissue Int 2004; 74(3): 246-254.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1288. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Cummings SR. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women. Osteoporos Int 2008; 19(7): 1093-1097.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1289. Schneider P, Borner W. Periphere quantitative Computertomographie zur Knochenmineralmessung mit einem neuen speziellen QCT-Scanner: Methodik, Normbereiche, Vergleich mit manifesten Osteoporosen. Rofo 1991; 154(3): 292-299.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1290. Schneider P, Börner W, Rendl J, Eilles C, Schlisske K, Scheubeck M. Stellenwert zweier unterschiedlicher Knochendichtemessmethoden zur Bestimmung des Mineralgehalts am peripheren und axialen Skelett. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1992; 130(1): 16-21.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1291. Scholtissen S, Guillemin F, Bruyere O, Collette J, Dousset B, Kemmer C et al. Assessment of determinants for osteoporosis in elderly men. Osteoporos Int 2009; 20(7): 1157-1166.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1292. Schoon EJ, Van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. Scand J Gastroenterol Suppl 2000; (232): 43-47.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1293. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3(2): 113-121.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1294. Schott AM, Kassai KB, Hans D, Argent-Molina P, Ecochard R, Bauer DC et al. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. Osteoporos Int 2004; 15(3): 196-203.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1295. Schott AM, Hans D, Duboeuf F, Dargent-Molina P, Hajri T, Breart G et al. Quantitative ultrasound parameters as well as bone mineral density are better predictors of trochanteric than cervical hip fractures in elderly women: results from the EPIDOS study. Bone 2005; 37(6): 858-863.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1296. Schott AM, Ganne C, Hans D, Monnier G, Gauchoux R, Krieg MA et al. Which screening strategy using BMD measurements would be most cost effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model. Osteoporos Int 2007; 18(2): 143-151.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1297. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C et al. Dual-energy X-ray absorptiometry technical issues: the 2007 ISCD official positions. J Clin Densitom 2008; 11(N1): 92-108.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1298. Schubert J, Abendroth K. Vergleich unterschiedlicher Normierungen von pQCT-Meßdaten [22]. Osteologie 2000; 9(Suppl 1): 32.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

1299. Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW, Mann K. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. Osteoporos Int 2000; 11(4): 344-353.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1300. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(1): 32-38.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1301. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Tylavsky FA, Feingold KR, Resnick HE et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. J Bone Miner Res 2005; 20(4): 596-603.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1302. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(7): 2380-2386.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1303. Schwartz DA, Connolley C, Koyama T, Artrip A, Beekley J, Herline A. Calcaneal ultrasound bone densitometry is not a useful tool to screen patients with inflammatory bowel disease (IBD) at high risk for metabolic bone disease. Gastroenterology 2004; 126(4 Suppl 2): A209.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1304. Schwartz DA, Connolley CD, Koyama T, Wise PE, Herline AJ. Calcaneal ultrasound bone densitometry is not a useful tool to screen patients with inflammatory bowel disease at high risk for metabolic bone disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11(8): 749-754.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1305. Sebaldt RJ, Ioannidis G, Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A et al. 36 month intermittent cyclical etidronate treatment in patients with established corticosteroid induced osteoporosis. J Rheumatol 1999; 26(7): 1545-1549.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1306. Sebba AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. Clin Ther 2008; 30(3): 443-452.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1307. Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. Bone 2009; 44(3): 423-427.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1308. Seeman E. The antifracture efficacy of alendronate. Int J Clin Pract Suppl 1999; 101: 40-45.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1309. Seeman E. Strontium ranelate: vertebral and non-vertebral fracture risk reduction. Curr Opin Rheumatol 2006; 18(Suppl 1): S17-S20.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1310. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. Osteoporos Int 2006; 17(2): 313-316.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1311. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. J Bone Miner Res 2004; 19(2): 323-329.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1312. Seo GS, Shiraki M, Aoki C, Chen JT, Aoki J, Imose K et al. Assessment of bone density in the distal radius with computer assisted X-ray densitometry (CXD). Bone Miner 1994; 27(3): 173-182.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1313. Shah SH, Johnston TD, Jeon H, Ranjan D. Effect of chronic glucocorticoid therapy and the gender difference on bone mineral density in liver transplant patients. J Surg Res 2006; 135(2): 238-241.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1314. Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, Addesso V, Staron RB, Seibel MJ et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. J

Heart Lung Transplant 1998; 17(11): 1089-1096.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1315. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005; 294(2): 238-244.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1316. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis; VII: meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 552-559.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1317. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD004526.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1318. Shen B, Remzi FH, Oikonomou IK, Lu H, Lashner BA, Hammel JP et al. Risk factors for low bone mass in patients with ulcerative colitis following ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2009; 104(3): 639-646.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1319. Shepherd JA, Morgan SL, Lu Y. Comparing BMD results between two similar DXA systems using the generalized least significant change. J Clin Densitom 2008; 11(2): 237-242.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1320. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2002; 21(2): 150-158.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1321. Shields RK, Schlechte J, Dudley-Javoroski S, Zwart BD, Clark SD, Grant SA et al. Bone mineral density after spinal cord injury: a reliable method for knee measurement. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86(10): 1969-1973.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1322. Shin MH, Kweon SS, Park KS, Heo H, Kim SJ, Nam HS et al. Quantitative ultrasound of the calcaneus in a Korean population: reference data and relationship to bone mineral density determined by peripheral dual X-ray absorptiometry. J Korean Med Sci 2005; 20(6): 1011-1016.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1323. Shiota E. Evaluation of the drug therapy for established osteoporosis by dual-energy x-ray absorptiometry. Fukuoka Igaku Zasshi 1998; 89(6): 172-178.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1324. Shiota E, Tsuchiya K, Yamaoka K, Kawano O. Effect of intermittent cyclical treatment with etidronate disodium (HEBP) and calcium plus alphacalcidol in postmenopausal osteoporosis. J Orthop Sci 2001; 6(2): 133-136.

Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1325. Shiraki M, Kushida K, Yamazaki K, Nagai T, Inoue T, Orimo H. Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. Endocr J 1996; 43(2): 211-220.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1326. Shiraki M. Vitamin K2 [Japanisch]. Nippon Rinsho 1998; 56(6): 1525-1530.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1327. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. J Bone Miner Res 2000; 15(3): 515-521.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1328. Shrader SP, Ragucci KR. Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. Ann Pharmacother 2005; 39(9): 1511-1516.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1329. Siaw EA, Vanderford V. Osteoporosis and bone mineral density. Radiol Technol 2001; 72(4): 383-386.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1330. Sickels JM, Nip CS. Risedronate for the prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacother 2002; 36(4): 664-670.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1331. Sickels JM, Nip CS. Risedronate for the prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacother 2002; 36(4): 664-670.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1332. Silberstein EB, Levin LL, Fernandez-Ulloa M, Gass ML, Hughes JH. Bone mineral density (BMD) assessment of central skeletal sites from peripheral BMD and ultrasonographic measurements: an improved solution employing age and weight in type 3 regression. J Clin Densitom 2006; 9(3): 323-328.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1333. Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsman A, Josse RG, Khan A et al. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada: a shift to absolute fracture risk assessment. J Clin Densitom 2007; 10(2): 120-123.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1334. Sinaki M. Nonpharmacologic interventions: exercise, fall prevention, and role of physical medicine. Clin Geriatr Med 2003; 19(2): 337-359.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1335. Sinnott B, Kukreja S, Barengolts E. Utility of screening tools for the prediction of low bone mass in African American men. Osteoporos Int 2006; 17(5): 684-692.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1336. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. J Bone Miner Res 2005; 20(9): 1514-1524.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1337. Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. Osteoporos Int 2008; 19(5): 681-686.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1338. Small RE. Uses and limitations of bone material density measurements in the management of osteoporosis. MedGenMed 2005; 7(2): 3.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1339. Small RE. Uses and limitations of bone material density measurements in the management of osteoporosis. MedGenMed 2005; 7(2): 3.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1340. Small RE. Uses and limitations of bone material density measurements in the management of osteoporosis. MedGenMed 2005; 7(2): 3.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1341. Smets YF, De Fijter JW, Ringers J, Lemkes HH, Hamdy NA. Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Kidney Int 2004; 66(5): 2070-2076.
Ausschlussgrund: SO5 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1342. Smith AA, Summers GD, Baxendale A, Butterley RJ. A randomized controlled trial of the effects of weight-bearing exercise and resistance training on risk factors for fracture in women with osteoporosis. In: Ring EFJ, Elvins DM, Bhalla AK (Ed). Current research in osteoporosis and bone mineral measurement V: proceedings of the Sixth Bath Conference on Osteoporosis and Bone Mineral Measurement; 22.-26.06.1998; Bath, England. London: British Institute of Radiology; 1998. S. 128.

Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

1343. Smith BJ, Phillips PJ, Heller RF. Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review. Respirology 1999; 4(2): 101-109.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1344. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women: a population-based,

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rheumatology (Oxford) 2007; 46(12): 1852-1857.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1345. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TL, Ke C et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2009; 182(6): 2670-2675.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1346. Solomon DH, Kuntz KM. Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis. Arthritis Rheum 2000; 43(9): 1967-1975.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1347. Solomon DH, Brookhart MA, Polinski J, Katz JN, Cabral D, Licari A et al. Osteoporosis action: Design of the healthy bones project trial. Contemp Clin Trials 2005; 26(1): 78-94.
Ausschlussgrund: DN2 (Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1348. Solomon DH, Polinski JM, Stedman M, Truppo C, Breiner L, Egan C et al. Improving care of patients at-risk for osteoporosis: a randomized controlled trial. J Gen Intern Med 2007; 22(3): 362-367.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1349. Solomon DH, Katz JN, Finkelstein JS, Polinski JM, Stedman M, Brookhart MA et al. Osteoporosis improvement: a large-scale randomized controlled trial of patient and primary care physician education. J Bone Miner Res 2007; 22(11): 1808-1815.
Ausschlussgrund: DN2 (Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1350. Solomon DH, Katz JN, Finkelstein JS, Polinski JM, Stedman M, Brookhart MA et al. Osteoporosis improvement: a large-scale randomized controlled trial of patient and primary care physician education. J Bone Miner Res 2007; 22(11): 1808-1815.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1351. Soontrapa S, Chaikitpinyo S. Using quantitative ultrasound and OSTA index to increase the efficacy and decrease the cost for diagnosis of osteoporosis. J Med Assoc Thai 2009; 92(Suppl 5): S49-S53.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1352. Sorensen HA, Jorgensen NR, Jensen JE, Rasmussen AM, Hansen B, Nielsen SP et al. Comparison of quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in estrogen-treated early postmenopausal women. J Clin Densitom 2001; 4(2): 97-104.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1353. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. Bone 2003; 32(2): 120-126.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1354. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. Bone 2003; 32(2): 120-126.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1355. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY Study. J Bone Miner Res 2007; 22(3): 425-433.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1356. Sosa M, Saavedra P, Del Pino-Montes J, Alegre J, Perez-Cano R, Guerra GM et al. Postmenopausal women with colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by quantitative ultrasound and densitometry. J Clin Densitom 2005; 8(4): 430-435.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1357. Sosa M, Saavedra P, Jodar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A et al. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese post-menopausal women with type 2 diabetes: the GIUMO study. Aging Clin Exp Res 2009; 21(1): 27-32.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1358. Spangler L, Scholes D, Brunner RL, Robbins J, Reed SD, Newton KM et al. Depressive symptoms, bone loss, and fractures in postmenopausal women. J Gen Intern Med 2008; 23(5): 567-574.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1359. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, Sedarati F, Neate C, Reginster JY. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. Clin Rheumatol 2008; 27(8): 955-960.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1360. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75(6): 469-476.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1361. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75(6): 469-476.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1362. Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. J Bone Miner Res 1992; 7(6): 625-632.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1363. Steiner ML, Fernandes CE, Strufaldi R, De Azevedo LH, Stephan C, Pompei LM et al. Accuracy study on "Osteorisk": a new osteoporosis screening clinical tool for women over 50

years old. Sao Paulo Med J 2008; 126(1): 23-28.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1364. Stempfle HU, Werner C, Echtler S, Wehr U, Rambeck WA, Siebert U et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. Transplantation 1999; 68(4): 523-530.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1365. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. Chest 2006; 130(2): 539-544.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1366. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. Biol Blood Marrow Transplant 2001; 7(5): 257-264.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1367. Stevenson M, Lloyd-Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005; 9(22): 1-160.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1368. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Health Technol Assess 2007; 11(4): 1-134.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1369. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009; 13(45): ix-158.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1370. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. Ann Rheum Dis 1996; 55(2): 140-142.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1371. Stewart A, Porter RW, Primrose WR, Walker LG, Reid DM. Cervical and trochanteric hip fractures: bone mass and other parameters. Clin Rheumatol 1999; 18(3): 201-206.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1372. Stewart A, Walker LG, Porter RW, Reid DM, Primrose WR. Predicting a second hip fracture. J Clin Densitom 1999; 2(4): 363-370.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1373. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or clinical risk factors: which best identifies women at risk of osteoporosis? Br J Radiol 2000; 73(866): 165-171.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1374. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or dual energy x-ray absorptiometry: the best tool for the assessment of osteoporosis? J Br Menopause Soc 2001; 7(3): 126-128.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1375. Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study. J Bone Miner Res 2006; 21(3): 413-418.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1376. Stone KL, Wolfe RL. Diet, bone loss, and fracture risk: a review of the recent literature. Curr Opin Orthop 1999; 10(5): 334-338.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1377. 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. N Engl J Med 1990; 322(18): 1265-1271.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1378. Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH. Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. J Rheumatol 1996; 23(9): 1560-1564.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1379. Stransky M, Rysava L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. Physiol Res 2009; 58(Suppl 1): S7-S11.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1380. Straßner M. Knochenmineralgehaltsbestimmung mit peripherer quantitativer Computertomographie: Erstellung eines Normalkollektivs für den Stratec-CT-Bone-Scanner SCT-900; Untersuchungen zur Präzision und ROC-Analyse der Methode im Vergleich zur Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie [Dissertation]. Würzburg: Universität; 1993.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1381. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. Arch Intern Med 2005; 165(14): 1612-1617.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1382. Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, Steenkiste AR, Dorman JS. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. Diabetes Care 2006; 29(2): 306-311.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1383. Strotmeyer ES, Cauley JA. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14(6): 429-435.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1384. Sturtridge W, Lentle B, Hanley DA, Bowyer M. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada; 2: the use of bone density measurement in the diagnosis and management of osteoporosis. Can Med Assoc J 1996; 155(7): 924-929.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1385. Suzuki T, Kusumoto A, Nagai H, Yoshida H, Watanabe S, Kumagai S et al. Comparison of bone mineral levels in healthy Japanese perimenopausal women measured by dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound methods [Japanisch]. Nippon Koshu Eisei Zasshi 1996; 43(1): 16-27.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1386. Swain S, Santen R, Burger H, Pritchard K. Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer; part 3: prevention of osteoporosis and CV effects of estrogens and antiestrogens. Oncology (Huntington) 1999; 13(3): 397-432.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1387. Sweeney AT, Malabanan AO, Blake MA, Weinberg J, Turner A, Ray P et al. Bone mineral density assessment: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus, spine, and hip. J Clin Densitom 2002; 5(1): 57-62.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1388. Swenson KK, Henly SJ, Shapiro AC, Schroeder LM. Interventions to prevent loss of bone mineral density in women receiving chemotherapy for breast cancer. Clin J Oncol Nurs 2005; 9(2): 177.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1389. Swezey RL, Draper D, Swezey AM. Bone densitometry: Comparison of dual energy X-ray absorptiometry to radiographic absorptiometry. J Rheumatol 1996; 23(10): 1734-1738.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1390. Syed Z, Khan A. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2000; 6(5): 385-388.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1391. Syversen U, Halse JI. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone [Norwegisch]. Tidsskr Nor Laegeforen 2008; 128(1): 39-41.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1392. Szotowski H. Vergleichende Beurteilung densitometrischer und morphometrischer Verfahren in der Diagnostik der Wirbelosteoporose [Dissertation]. Berlin: Freie Universität; 2001.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1393. Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP, Delmas PD. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. J Bone Miner Res 2009; 24(12): 2023-2031.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1394. Takada J, Iba K, Imoto K, Yamashita T. Changes in bone resorption markers among Japanese patients with postmenopausal osteoporosis treated with alendronate and risedronate. J Bone Miner Metab 2007; 25(2): 142-146.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1395. Tanakol R, Yarman S, Bayraktaroglu T, Boztepe H, Alagol F. Clodronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Drug Investig 2007; 27(6): 419-433.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1396. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370(9588): 657-666.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1397. Taniai N, Harihara Y, Kita Y, Akune T, Tanaka K, Hirata M et al. Pretransplant evaluation of bone mineral density in adult patients with end-stage cholestatic liver disease. Transplant Proc 2000; 32(7): 2187-2188.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1398. Tashjian AH Jr, Gagel RF. Teriparatide: 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. J Bone Miner Res 2006; 21(3): 354-365.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1399. Tauchmanova L, Rossi R, Nuzzo V, Del Puente A, Esposito-del Puente A, Pizzi C et al. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. Eur J Endocrinol 2001; 145(3): 241-247.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1400. Taylor WN, Alanis C, Wigley DJ. Oral cyclical stanozolol and daily micronized 17-beta estradiol combination therapy for postmenopausal osteoporosis: a preliminary report. Journal of Neurological and Orthopaedic Medicine and Surgery 1994; 15(4): 207-211.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1401. Tengstrand B. Oestrogen plus progestin significantly improves bone mineral density and reduces risk of fracture. Evidence-Based Healthcare 2004; 8(2): 102-104.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

1402. Thomas T, Barou O, Vico L, Alexandre C, Lafage-Proust MH. Recurrence of vertebral fracture with cyclical etidronate therapy in osteoporosis: histomorphometry and X-Ray microanalysis evaluation. J Bone Miner Res 1999; 14(2): 198-205.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1403. Thorn N, Stracke H, Liebchen A. Vergleich der Zweispektren-Röntgenabsorptionmetrie mit der quantitativen Ultraschallmessung am Os calcaneus unter besonderer Berücksichtigung des Body-Mass-Indexes. Osteologie 2006; 15(Suppl 1): 73.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

1404. Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. Arch Dis Child 2006; 91(9): 753-761.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1405. Thorpe JA, Steel SA. The DXL Calscan heel densitometer: evaluation and diagnostic thresholds. Br J Radiol 2006; 79(940): 336-341.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1406. Timmer MHM, Samson MM, Monninkhof EM, De Ree B, Verhaar HJJ. Predicting osteoporosis in patients with a low-energy fracture. Arch Gerontol Geriatr 2009; 49(1): e32-e35.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1407. Toogood JH, Hodsman AB, Fraher LJ, Markov AE, Baskerville JC. Serum osteocalcin and procollagen as markers for the risk of osteoporotic fracture in corticosteroid-treated asthmatic adults. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(4 PART 1): 769-774.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1408. Torgerson DJ, Donaldson C, Russell IT, Reid DM. Hormone replacement therapy: compliance and cost after screening for osteoporosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 59(1): 57-60.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1409. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285(22): 2891-2897.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1410. Toro J, Gentil MA, Garcia R, Alvarez R, Valdivia MA, Roncero FG et al. Osteoarticular pain and bone mineral density in renal transplantation. Transplant Proc 2003; 35(5): 1769-1771.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1411. Toth E, Ferenc V, Meszaros S, Csupor E, Horvath C. Effects of body mass index on bone mineral density in men. Orv Hetil 2005; 146(28): 1489-1493.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1412. Tothill P, Hannan WJ. Precision and accuracy of measuring changes in bone mineral density by dual-energy X-ray absorptiometry. Osteoporos Int 2007; 18(11): 1515-1523.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1413. Tournis S, Economopoulos D, Lyritis GP. Strontium ranelate: a novel treatment in postmenopausal osteoporosis. Ann N Y Acad Sci 2006; 1092: 403-407.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1414. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(6): 2011-2016.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1415. Trevisani VFM, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. Sao Paulo Med J 2008; 126(5): 279-284.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1416. Trimpou P, Landin-Wilhelmsen K, Oden A, Rosengren A, Wilhelmsen L. Male risk factors for hip fracture-a 30-year follow-up study in 7,495 men. Osteoporos Int 2010; 21(3): 409-416.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1417. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ 2003; 326(7387): 469-472.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1418. Trivitayaratana W, Trivitayaratana P. Diagnostic agreement of combined radiogrammetric analysis with texture analysis in the evaluation of bone density: a comparison with dual energy X-ray absorptiometry. J Med Assoc Thai 2001; 84(Suppl 2): S599-S604.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1419. Trombetti A, Gerbase MW, Spiliopoulos A, Slosman DO, Nicod LP, Rizzoli R. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. J Heart Lung Transplant 2000; 19(8): 736-743.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1420. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Lips P. Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. Osteoporos Int 1999; 9(3): 230-235.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1421. Tsai KS, Hsu SH, Yang RS, Cheng WC, Chieng PU. The effectiveness of cyclic and continuous oral clodronate therapy on bone density and markers in osteopenic postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1999; 64(5): 384-388.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1422. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed

tomography (pQCT). Br J Radiol 2000; 73(865): 14-22.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1423. Tüzün S, Tangürek S, Devranoglu G, Yaniv I, Düren M. Präoperative Messung der Knochendichte mit Dual-X-Strahlen-Absorptiometrie und quantitativem Ultraschall in postmenopausalen Frauen mit primärem Hyperparathyreoidismus. European surgery 2003; 35(4): 207-210.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1424. Tyan ML. Effect of promethazine on lumbar vertebral bone mass in postmenopausal women. J Intern Med 1993; 234(2): 143-148.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1425. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Karakayali H, Erdal R. Efficiency of preventive treatment for osteoporosis after renal transplantation. Transplant Proc 2000; 32(3): 556-557.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1426. Ulivieri FM, Piodi LP, Vezzoli M, Verdoia C, Gerundini P, Pedotti P et al. Validity and reliability of a gel-coupled ultrasound scanning system in assessing bone mass in healthy subjects. J Back Musculosketal Rehabil 2004; 17(2): 37-40.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1427. Umbach R, Ringe JD. Osteodensitometrie. Chirurgische Praxis 2000; 57(4): 609-626.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1428. Umland EM, Rinaldi C, Parks SM, Boyce EG. The impact of estrogen replacement therapy and raloxifene on osteoporosis, cardiovascular disease, and gynecologic cancers. Ann Pharmacother 1999; 33(12): 1315-1328.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1429. Umland EM, Boyce EG. Risedronate: a new oral bisphosphonate. Clin Ther 2001; 23(9): 1409-1421.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1430. Vaccaro JP, Leffler SG. Bone mineral density assessment. Med Health R I 2000; 83(2): 64-67.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1431. Vahedi H, Momtahen S, Olfati G, Abtahi A, Hosseini S, Kazzazi AS et al. A case-control study on risk factors of osteoporosisin patients with Crohn's disease. Arch Iran Med 2009; 12(6): 570-575.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1432. Vallecillo G, Diez A, Carbonell J, Gonzalez Macias J. Treatment of osteoporosis with calcium and vitamin D: systematic review [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2000; 115(2): 46-51.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1433. 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 biphosphonates and

vitamin D. Transplantation 1996; 61(10): 1495-1499.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1434. Van de Weijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. Maturitas 2007; 56(3): 231-248.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1435. Van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW. Low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: discordant effects on bone mineral density and fractures? Clin Exp Rheumatol 2003; 21(2): 155-160.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1436. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(7): 3075-3081.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1437. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Oral corticosteroids and the relationship between dose and bone mineral density and fracture: a systematic review of literature. J Bone Miner Res 2002; 17(Suppl 1): S175.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1438. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13(10): 777-787.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1439. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2003; 48(11): 3224-3229.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1440. VanderWalde LH, Liu IL, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. World J Surg 2009; 33(3): 406-411.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1441. Vazquez Diaz M, Lopez Garcia Franco A, Isasi Zaragoza C, Aguado Acin P. Osteoporotic fractures: risk assessment in clinical practice [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2007; 129(11): 418-423.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1442. Välimäki MJ, Kinnunen K, Tähtelä R, Löyttyniemi E, Laitinen K, Mäkelä P et al. A prospective study of bone loss and turnover after cardiac transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. Osteoporos Int 1999; 10(2): 128-136.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1443. Verhoeven AC, Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids: a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. J Rheumatol 1997; 24(8):

1495-1503.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1444. Vescini F, Morselli Labate AM, Buffa A, Ripani R, Caudarella R. Uselessness of a questionnaire for osteoporosis and role of bone mass measurements in predicting tooth loss. Minerva Stomatol 2005; 54(9): 497-507.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1445. Vescovi JD, Jamal SA, De Souza MJ. Strategies to reverse bone loss in women with functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature. Osteoporos Int 2008; 19(4): 465-478.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1446. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. World J Surg 2003; 27(3): 343-349.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1447. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk: a meta-analysis. Thyroid 2003; 13(6): 585-593.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1448. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Minerva Med 2004; 95(6): 469-480.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1449. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk: a meta-analysis. Acta Neurol Scand 2005; 112(5): 277-286.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1450. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. Chest 2007; 132(5): 1599-1607.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1451. Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2007; 18(1): 45-57.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1452. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type I and type 2 diabetes: a meta-analysis. Calcif Tissue Int 2007; 80(Suppl 1): S171-S172.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1453. Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L. Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2008; 19(3): 257-268.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1454. Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L. Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2008;

19(3): 257-268.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1455. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ 2007; 335(7613): 239.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1456. Vico L, Prallet B, Chappard D, Pallot-Prades B, Pupier R, Alexandre C. Contributions of chronological age, age at menarche and menopause and of anthropometric parameters to axial and peripheral bone densities. Osteoporos Int 1992; 2(3): 153-158.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1457. Vis M, Havaardsholm E, Grin VK, Haugeberg G, Uhlig T, Niedermayer D et al. Change in BMD and new non-vertebral fractures during 5 year follow-up in female rheumatoid arthritis (RA) patients: the Oslo, Truro and Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 92-93.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 4

1458. Vis M, Havaardsholm E, Haugeberg G, Uhlig T, Dijkmans B, Kvien T et al. Change in BMD and new non-vertebral fractures during 5 year follow-up in female rheumatoid arthritis patients: the Oslo, Truro and Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. J Bone Miner Res 2006; 21(Suppl 1): S280.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 4

1459. Vlasiadis KZ, Damilakis J, Velegrakis GA, Skouteris CA, Fragouli I, Goumenou A et al. Relationship between BMD, dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover in diagnosis of osteoporosis. Maturitas 2008; 59(3): 226-233.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1460. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295(23): 2727-2741.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1461. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N et al. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem
3215. J Bone Miner Res 2009; 24(3): 543-557.
Ausschlussgrund: SO6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1462. Vokes TJ, Giger ML, Chinander MR, Karrison TG, Favus MJ, Dixon LB. Radiographic texture analysis of densitometer-generated calcaneus images differentiates postmenopausal women with and without fractures. Osteoporos Int 2006; 17(10): 1472-1482.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1463. Von Mühlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. Osteoporos Int 2007; 18(10): 1337-1344.
Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1464. Von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Hofbauer LC, Kratzer W, Mason R et al. Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(6): 807-816.
Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1465. Von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Hofbauer LC, Kratzer W, Mason R et al. Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(6): 807-816.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1466. Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT. Osteoporosis risk in premenopausal women. Pharmacotherapy 2009; 29(3): 305-317.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1467. Vuillemin A, Guillemin F, Jouanny P, Denis G, Jeandel C. Differential influence of physical activity on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in the elderly population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008; 56(6): B248-B253.
Ausschlussgrund: TM2 (Intervention bzw. Kontrolle zum Therapiemonitoring entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1468. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. BJU Int 2009; 104(6): 800-805.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1469. Wadhwa VK, Parr NJ. Peripheral or axial bone density measurements to identify osteoporosis in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy? Urology 2009; 73(6): 1347-1351.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1470. Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E. Utility of laboratory tests in evaluation of fracture risk and in differential diagnostics of low bone mass in asymptomatic postmenopausal women [Polnisch]. Endokrynol Pol 2009; 60(2): 88-96.
Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1471. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. Calcif Tissue Int 2000; 67(1): 10-18.
Ausschlussgrund: IN6 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1472. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Oborne J, Cawte SA et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. Am J Respir Crit Care

Med 2002; 166(5): 691-695.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1473. Walsh SB, Altmann P, Pattison J, Wilkie M, Yaqoob MM, Dudley C et al. Effect of pamidronate on bone loss after kidney transplantation: a randomized trial. Am J Kidney Dis 2009; 53(5): 856-865.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1474. Wang J, Thornton JC, Ioannidou E, Soriano JM, Gallagher D, Heymsfield SB et al. Four commonly used dual-energy X-ray absorptiometry scanners do not identically classify subjects for osteopenia or osteoporosis by T-score in four bone regions BIz11.5. J Clin Densitom 2005; 8(2): 191-198.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1475. Wapniarz M, Lehmann R, Banik N, Radwan M, Klein K, Allolio B. Apparent velocity of ultrasound (AVU) at the patella in comparison to bone mineral density at the lumbar spine in normal males and females. Bone Miner 1993; 23(3): 243-252.
Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1476. Warren MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. Am J Obstet Gynecol 2004; 190(4): 1141-1167.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1477. Watts N, Freedholm D, Daifotis A. The clinical tolerability profile of alendronate. Int J Clin Pract Suppl 1999; 101: 51-61.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1478. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(2): 542-549.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1479. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. J Clin Densitom 2004; 7(3): 255-261.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1480. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. J Clin Densitom 2004; 7(3): 255-261.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1481. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. J Bone Miner Res 2005; 20(12): 2097-2104.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1482. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. J Bone Miner Res 2005; 20(12): 2097-2104.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1483. Watts NB, Lewiecki EM, Bonnick SL, Laster AJ, Binkley N, Blank RD et al. Clinical value of monitoring BMD in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis. J Bone Miner Res 2009; 24(10): 1643-1646.
Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1484. Waud CE, Lew R, Baran DT. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. Calcif Tissue Int 1992; 51(6): 415-418.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1485. Wehren LE, Siris ES. Beyond bone mineral density: can existing clinical risk assessment instruments identify women at increased risk of osteoporosis? J Intern Med 2004; 256(5): 375-380.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1486. Weisman SM, Matkovic V. Potential use of biochemical markers of bone turnoverfor assessing the effect of calcium supplementation and predicting fracture risk. Clin Ther 2005; 27(3): 299-308.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1487. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et al. V: meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23(4): 529-539.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1488. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD004523.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1489. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD001155.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1490. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003376.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1491. Wendlova J. Differences in distribution of T-scores and Z-scores among bone densitometry tests in postmenopausal women (a comparative study). Wien Med Wochenschr

2002; 152(23-24): 591-595.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1492. Wendlova J. T-plus Z-score in the assessment of relative fracture risk. Wien Med Wochenschr 2007; 157(23-24): 611-617.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1493. Wenzler M. Normwerte und Validierung der Digitalen Radiogrammetrie (DXR) von Hand und Unterarm zur Messung der Knochendichte und Kortikalisstruktur [Dissertation]. Heidelberg: Universität; 2002.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1494. Westenfeld R, Brandenburg VM, Ketteler M. Bisphosphonates can improve bone mineral density in renal transplant recipients. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2(12): 676-677.
Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 4

1495. Whelan AM, Jurgens TM, Bowles SK. Natural health products in the prevention and treatment of osteoporosis: systematic review of randomized controlled trials. Ann Pharmacother 2006; 40(5): 836-849.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1496. Willhite L. Osteoporosis in women: prevention and treatment. J Am Pharm Assoc (Wash) 1998; 38(5): 614-623.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1497. Williamson MR, Boyd CM, Williamson SL. Osteoporosis diagnosis by plain chest film versus dual photon bone densitometry. Skeletal Radiol 1990; 19(1): 27-30.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1498. Wilson C. Bone: teriparatide in sequential osteoporosis treatment. Nature Reviews Endocrinology 2009; 5(4): 182.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1499. 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 1998; 104(3): 219-226.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1500. Wimalawansa SJ. Prevention and treatment of osteoporosis: efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents. J Clin Densitom 2000; 3(2): 187-201.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1501. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006; 333(7572): 775.
Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1502. Wolff I, Van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre-

and postmenopausal women. Osteoporos Int 1999; 9(1): 1-12.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1503. Woo C, Chang LL, Ewing SK, Bauer DC. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men. J Am Geriatr Soc 2008; 56(7): 1171-1176.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1504. Woodis CB. Once-yearly administered intravenous zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacother 2008; 42(7): 1085-1089.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1505. 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 1994; 150(2): 394-397.
Ausschlussgrund: IN3 (Indikationsstellung entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1506. Wögerbauer T, Meran J, Kudlacek S. Effizientes Osteoporose-Screening im Normalkollektiv durch Verwendung eines Osteoporose-Index vor der BMD-Messung. Journal für Mineralstoffwechsel 2005; 12(3): 68-72.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1507. Wüster C, Heilmann P, Pereira-Lima J, Schlegel J, Anstatt K, Soballa T. Quantitative ultrasonometry (QUS) for the evaluation of osteoporosis risk: reference data for various measurement sites, limitations and application possibilities. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998; 106(4): 277-288.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1508. Wüster C, Pourfard J, Lüttje D, Kneer W, Hadji P. Osteodensitometrie: Möglichkeiten und Tücken. Geriatrie-Journal 2000; 2(9): 17-21.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1509. Xu LZ, McElduff P, D'Este C, Attia J. Does dietary calcium have a protective effect on bone fractures in women? A meta-analysis of observational studies. Br J Nutr 2004; 91(N4): 625-634.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1510. Yamada M, Ito M, Hayashi K, Ohki M, Nakamura T. Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture. AJR Am J Roentgenol 1994; 163(6): 1435-1440.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1511. Yang NP, Lin T, Wang CS, Chou P. Correlation of osteoporosis screening by quantitative ultrasound of calcaneus and Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians in Taiwanese. J Formos Med Assoc 2004; 103(2): 130-136.
Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1512. Yeap SS, Pearson D, Cawte SA, Hosking DJ. The relationship between bone mineral density and ultrasound in postmenopausal and osteoporotic women. Osteoporos Int 1998;

8(2): 141-146.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1513. Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2005; 64(1): 111-113.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1514. Yoshimura N. Exercise and physical activities for the prevention of osteoporotic fractures: a review of the evidence [Japanisch]. Nippon Eiseigaku Zasshi 2003; 58(3): 328-337.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1515. Yoshimura N. Intervention in lifestyle factors for the prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures [Japanisch]. Clin calcium 2005; 15(8): 1399-1408.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1516. Young CM, Weeks BK, Beck BR. Simple, novel physical activity maintains proximal femur bone mineral density, and improves muscle strength and balance in sedentary, postmenopausal Caucasian women. Osteoporos Int 2007; 18(10): 1379-1387.
Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1517. Yu W, Glüer CC, Fuerst T, Grampp S, Li J, Lu Y et al. Influence of degenerative joint disease on spinal bone mineral measurements in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1995; 57(3): 169-174.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1518. Yu W, Glüer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. Osteoporos Int 1995; 5(6): 433-439.
Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1519. Yuan X, Takahashi N, Terashita T, Nakatani M, Mizuno K. Which vertebrae should be assessed in diagnosing osteoporosis by plain radiography? Comparative study of radiographic findings and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. Journal of Orthopaedic Science 1998; 3(5): 252-256.
Ausschlussgrund: V2 (Indextest enspricht nicht den Einschlusskriterien)

1520. Yuksel N, Majumdar SR, Biggs C, Tsuyuki RT. Community pharmacist-initiated screening program for osteoporosis: randomized controlled trial. Osteoporos Int 2010; 21(3): 391-398.
Ausschlussgrund: DN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1521. Yumru AE, Bozkurt M, Aksoy HE, Inci Coskun E, Ayanoglu YT. Comparison of dual X-ray laser and dual energy X-ray absorptiometry techniques of osteodensitometry. J Int Med Res 2009; 37(2): 541-546.
Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1522. Zhang J, Wu T, Yang D. A study on osteoporosis screening tool for Chinese women [Chinesisch]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2007; 21(1): 86-89.
Ausschlussgrund: V6 (Anteil der kaukasischen Studienpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1523. Zhang RH, Chen KJ, Lu DX. Clinical study on treatment of postmenopausal osteoporosis by Yigu capsule [Chinesisch]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2004; 24(8): 680-684.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1524. Zhang RH, Chen KJ, Lu DX, Zhu XF, Ma XC. A clinical study of Yigu capsule in treating postmenopausal osteoporosis. Chin J Integr Med 2005; 11(2): 97-103.
Ausschlussgrund: IN5 (Beobachtungsdauer entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1525. Zhu JF, Xie QW, Yang YB. Drug prevention and therapeutic program of postmenopausal osteoporosis [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005; 9(11): 148-149.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1526. Zhu RX, Ouyang LL, Wu TX. Alendronate for the prevention and treatment of men osteoporosis: a systematic review [Chinesisch]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2006; 6(3): 195-201.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1527. Zimering MB, Shin JJ, Shah J, Wininger E, Engelhart C. Validation of a novel risk estimation tool for predicting low bone density in Caucasian and African American men veterans. J Clin Densitom 2007; 10(3): 289-297.
Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

Anhang H – Liste der gescreenten systematischen Übersichten

Die Anzahl der nachfolgend aufgeführten Referenzen stimmt deshalb nicht mit der Summe aus den in Abbildung 2 bis Abbildung 5 unter „Gescreente systematische Übersichtsarbeiten“ aufgeführten Angaben überein, weil 3 der systematischen Übersichtsarbeiten über die Suche für mehr als ein Teilziel identifiziert und gescreent wurden.

1. Osteoporosis: prevention, diagnosis and treatment; a systematic literature review; SBU conclusions and summary [Schwedisch]. Lakartidningen 2003; 100(45): 3590-3595.

2. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. Aging Clin Exp Res 2005; 17(2): 150-156.

3. Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management. Curr Med Res Opin 2009; 25(5): 1057-1072.

4. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. Horm Metab Res 2009; 41(10): 721-729.

5. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD000227.

6. Bae DC, Stein BS. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. J Urol 2004; 172(6 Pt 1): 2137-2144.

7. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. Arch Intern Med 2004; 164(2): 146-152.

8. Beaudreuil J. Nonpharmacological treatments for osteoporosis. Ann Readapt Med Phys 2006; 49(8): 581-588.

9. Berris KK, Repp AL, Kleerekoper M. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14(6): 446-450.

10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293(18): 2257-2264.

11. Bobba RS, Beattie K, Parkinson B, Kumbhare D, Adachi JD. Tolerability of different dosing regimens of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis and malignant bone disease. Drug Saf 2006; 29(12): 1133-1152.

12. Bodmer M, Meier C, Kraenzlin ME, Meier CR. Risk of fractures with glitazones: a critical review of the evidence to date. Drug Saf 2009; 32(7): 539-547.

13. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Ther 2004; 26(1): 1-14.

14. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD000333.

15. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. Osteoporos Int 2005; 16(10): 1291-1298.

16. Boonen S, Kay R, Cooper C, Haentjens P, Vanderschueren D, Callewaert F et al. Osteoporosis management: a perspective based on bisphosphonate data from randomised clinical trials and observational databases. Int J Clin Pract Suppl 2009; 63(12): 1792-1804.

17. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. J Am Geriatr Soc 2004; 52(11): 1832-1839.

18. Boyack M, Lookinland S, Chasson S. Efficacy of raloxifene for treatment of menopause: a systematic review. J Am Acad Nurse Pract 2002; 14(4): 150-165.

19. Brandao CMR, Lima MG, Da Silva AL, Silva GD, Guerra AA Jr, De Assis Acurcio F. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. Cad Saude Publica 2008; 24(Suppl 4): s592-s606.

20. Brufsky AM. Zoledronic acid for cancer therapy: induced and postmenopausal bone loss. Expert Opin Pharmacother 2008; 9(6): 1013-1028.

21. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. Ann Pharmacother 2009; 43(9): 1445-1455.

22. Castro Perez de Castro A. Update on the efficacy of drug treatments for non-vertebral osteoporotic fractures [Spanisch]. Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas 2007; 16(1): 12-19.

23. Chu JC, Li J, Ouyang LL, Wu TX. Parathyroid hormone for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review [Chinesisch]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2008; 8(10): 879-886.

24. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 56(5): 565-569.

25. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD002010.

26. Crandall C. Combination treatment of osteoporosis: a clinical review. J Womens Health Gend Based Med 2002; 11(3): 211-224.

27. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. Arch Intern Med 2002; 162(20): 2297-2309.

28. Crandall C. Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review. J Womens Health (Larchmt) 2004; 13(8): 939-953.

29. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD001983.

30. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. Osteoporos Int 2009; 20(2): 291-297.

31. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V et al. II: meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23(4): 508-516.

32. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A et al. III: meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 517-523.

33. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J et al. IV: meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 524-528.

34. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. CMAJ 2006; 175(1): 52-59.

35. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD004523.

36. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B et al. VI: meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 540-551.

37. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. Am J Clin Nutr 2008; 88(2): 513S-519S.

38. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 2002; 288(15): 1889-1897.

39. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002; 112(4): 281-289.

40. De Castro A. Maximum evidence and better quality in meta-analysis of Bisphosphonates for treatment of osteoporosis in postmenopausal women [Spanisch]. Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas 2007; 16(4): 71-81.

41. De Kam D, Smulders E, Weerdesteyn V, Smits-Engelsman BC. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. Osteoporos Int 2009; 20(12): 2111-2125.

42. De Luis Roman A, Aller de la Fuente R, De Luis J, Perez JL, Gonzalez M. Role of fluor in osteoporosis [Spanisch]. Endocrinologia y Nutricion 2004; 51(7): 426-432.

43. De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int 2004; 15(8): 589-602.

44. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. Cancer 2004; 100(5): 892-899.

45. Ding H, Field TS. Bone health in postmenopausal women with early breast cancer: How protective is tamoxifen? Cancer Treat Rev 2007; 33(6): 506-513.

46. Doren M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. Hum Reprod 2003; 18(8): 1737-1746.

47. Dougherty JA. Risedronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. Ann Pharmacother 2002; 36(3): 512-516.

48. Durosier C, Hans D, Krieg MA, Schott AM. Prediction and discrimination of osteoporotic hip fracture in postmenopausal women. J Clin Densitom 2006; 9(4): 475-495.

49. Edwards BJ, Migliorati CA. Osteoporosis and its implications for dental patients. J Am Dent Assoc 2008; 139(5): 545-552.

50. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. Ann Pharmacother 2003; 37(5): 711-724.

51. Ekkernkamp M, Lühmann D, Raspe H. Methodenmanual für "HTA-Schnellverfahren" und exemplarisches "Kurz-HTA": die Rolle der quantitativen Ultraschallverfahren bei der Ermittlung des Risikos für osteoporotische Frakturen. Sankt Augustin: Asgard Verlag; 2003.

52. Emkey R. Alendronate and risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical profiles of the once-weekly and once-daily dosing formulations. MedGenMed 2004; 6(3): 6.

53. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Ther 2006; 28(2): 151-173.

54. Epstein S, Jeglitsch M, McCloskey E. Update on monthly oral bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis: focus on ibandronate 150 mg and risedronate 150 mg. Curr Med Res Opin 2009; 25(12): 2951-2960.

55. Ernst E. Exercise for female osteoporosis: a systematic review of randomised clinical trials. Sports Med 1998; 25(6): 359-368.

56. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, Del Rio L, Setoain J et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. Osteoporos Int 2001; 12(10): 811-822.

57. Estrada MD, Ferrer A, Borras A, Benitez D, Espallargues M. Guide for the indication of bone densitometry in the assessment of the risk of fracture and in the evolutional control of osteoporosis: update december 2004 [Spanisch] [Online]. 02.2006 [Zugriff am 20.04.2010]. URL: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gp0601esgrr.pdf.

58. Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizadeh Zavareh S, Takkouche B, FitzGerald JM. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2008; 31(5): 409-414.

59. Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: Determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. Clin Ther 2005; 27(1): 1-11.

60. Ferrer A, Estrada MD, Borras A, Espallargues M. Bone densitometry measurement and osteoporosis monitoring guide for the assessment of risk fracture [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2009; 132(11): 428-436.

61. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. Ann Fam Med 2006; 4(3): 253-262.

62. Gates BJ, Sonnett TE, DuVall CAK, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. Am J Geriatr Pharmacother 2009; 7(6): 293-323.

63. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeen FWJM, Van den Borne BEE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34(1): 209-218.

64. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. J Am Geriatr Soc 2003; 51(1): 101-115.

65. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. Ann Oncol 2008; 19(8): 1407-1416.

66. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 74(2): 129-135.

67. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14(1): 2-12.

68. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(4): 1586-1592.

69. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 2005; 26(5): 688-703.

70. Horning KK, Hegge KA, Bottenberg MM. Denosumab: a novel agent for osteoporosis. J Pharm Technol 2009; 25(2): 94-99.

71. Inaba M. Alendronate in the treatment of osteoporosis [Japanisch]. Nippon Rinsho 2002; 60(Suppl 3): 373-380.

72. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of antifracture drugs in postmenopausal, male and glucocorticoid-induced osteoporosis: usefulness of alendronate and risedronate. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(16): 2743-2756.

73. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2006; 22(5): 919-928.

74. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. QJM 2007; 100(4): 185-192.

75. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007; 49(5): 674-681.

76. Jodar-Gimeno E. Full length parathyroid hormone (1-84) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Clin Interv Aging 2007; 2(1): 163-174.

77. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res 2005; 20(7): 1185-1194.

78. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD003537.

79. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Assess 2007; 11(7): iii-231.

80. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007; 18(8): 1033-1046.

81. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. Osteoporos Int 2006; 17(4): 527-534.

82. Karlsson MK, Gerdhem P, Ahlborg HG. The prevention of osteoporotic fractures. J Bone Joint Surg Br 2005; 87(10): 1320-1327.

83. Khan A. Advances in osteoporosis therapy: 2003 update of practical guidelines. Can Fam Physician 2003; 49: 441-447.

84. Lam S, Zouzias K. Strontium ranelate for the management of osteoporosis. Consult Pharm 2008; 23(7): 531-537.

85. Langhammer A, Forsmo S, Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 365-380.

86. Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Ernst E. Tai chi for osteoporosis: a systematic review. Osteoporos Int 2008; 19(2): 139-146.

87. Leslie WD, Bernstein CN, LeBoff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology 2003; 125(3): 941-966.

88. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22(2): 307-331.

89. Li EC, Davis LE. Zolendronic acid: a new parenteral bisphosphonate. Clin Ther 2003; 25(11): 2669-2708.

90. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A et al. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: evidence from randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2006; 60(11): 1394-1400.

91. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. Ann Pharmacother 2005; 39(4): 668-677.

92. Lippuner K. Medical treatment of vertebral osteoporosis. Eur Spine J 2003; 12(Suppl 2): S132-S141.

93. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, Wong E, Zhou A, Suttorp MJ et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an american college of physicians guideline. Ann Intern Med 2008; 148(9): 685-701.

94. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. Osteoporos Int 2006; 17(1): 20-28.

95. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 2008; 148(3): 197-213.

96. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. Osteoporos Int 2010; 21(1): 183-187.

97. McCarus DC. Fracture prevention in postmenopausal osteoporosis: a review of treatment options. Obstet Gynecol Surv 2006; 61(1): 39-50.

98. McLeod KM, Johnson CS. Identifying women with low bone mass: a systematic review of screening tools. Geriatr Nurs 2009; 30(3): 164-173.

99. Mehler PS, MacKenzie TD. Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. Int J Eat Disord 2009; 42(3): 195-201.

100. Miller BM, Patel SM, Sokos DR. Combining bisphosphonates with raloxifene to treat osteoporosis: a review of the evidence. J Pharm Technol 2006; 22(4): 215-220.

101. Miller P. Analysis of 1-year vertebral fracture risk reduction data in treatments for osteoporosis. South Med J 2003; 96(5): 478-485.

102. Miller PD. Non-vertebral fracture risk reduction with oral bisphosphonates: challenges with interpreting clinical trial data. Curr Med Res Opin 2008; 24(1): 107-119.

103. Miller PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: the emerging role of intermittent therapy. Clin Ther 2005; 27(4): 361-376.

104. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. Ann Epidemiol 2008; 18(11): 827-835.

105. Nakamura K, Masayuki I. Efficacy of optimization of vitamin D in preventing osteoporosis and osteoporotic fractures: a systematic review. Environ Health Prev Med 2006; 11(4): 155-170.

106. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. Ann Intern Med 2006; 144(11): 832-841.

107. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288(7): 872-881.

108. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137(6): 529-541.

109. Neuprez A, Hiligsmann M, Scholtissen S, Bruyere O, Reginster JY. Strontium ranelate: the first agent of a new therapeutic class in osteoporosis. Adv Ther 2008; 25(12): 1235-1256.

110. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. Osteoporos Int 2006; 17(2): 273-280.

111. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, Reginster JY, Dore RK, Zanchetta JR et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. Osteoporos Int 2006; 17(11): 1630-1637.

112. Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of biophosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. J Bone Miner Res 2006; 21(2): 340-349.

113. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD005326.

114. Olszynski WP, Davison KS, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. Clin Ther 2004; 26(1): 15-28.

115. Osteoporosis Methodology Group, Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 496-497.

116. Pages Bolibar E, Climent Barbera JM, IborraUrios J, Rodriguez-Pinero Duran M, Pena Arrebola A. Tai Chi, falls and osteoporosis [Spanisch]. Rehabilitacion 2005; 39(5): 230-245.

117. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2005; 45(4): 638-649.

118. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3): CD005015.

119. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N et al. VIII: meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23(4): 560-569.

120. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int 2005; 16(5): 468-474.

121. Parikh S, Avorn J, Solomon DH. Pharmacological management of osteoporosis in nursing home populations: a systematic review. J Am Geriatr Soc 2009; 57(2): 327-334.

122. Peppone LJ, Hebl S, Purnell JQ, Reid ME, Rosier RN, Mustian KM et al. The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review. Osteoporos Int 04.12.2009 [Epub ahead of print] .

123. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. Clin Ther 2006; 28(4): 475-490.

124. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008; 148(9): 680-684.

125. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. Clin Ther 2004; 26(6): 841-854.

126. Reginster JY, Richy F, Bruyere O. A critical analysis of the efficacy of estrogens on spinal and non-spinal fracture reduction. Reproduction Humaine et Hormones 2004; 17(5): 419-423.

127. Reginster JY. Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormone replacement therapy or tibolone? Effects on bone [Französisch]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002; 31(6): 541-549.

128. Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, Styrkarsdottir U, Estrada K, Halldorsson BV et al. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. Ann Intern Med 2009; 151(8): 528-537.

129. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. Osteoporos Int 2004; 15(4): 301-310.

130. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. Osteoporos Int 2003; 14(3): 179-190.

131. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. Calcif Tissue Int 2005; 76(3): 176-186.

132. Rud B, Hilden J, Hyldstrup L, Hrobjartsson A. Performance of the Osteoporosis Self-Assessment Tool in ruling out low bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review. Osteoporos Int 2007; 18(9): 1177-1187.

133. Rud B, Hilden J, Hyldstrup L, Hrobjartsson A. The Osteoporosis Self-Assessment Tool versus alternative tests for selecting postmenopausal women for bone mineral density

assessment: a comparative systematic review of accuracy. Osteoporos Int 2009; 20(4): 599-607.

134. Saad F, Adachi JD, Brown JP, Canning LA, Gelmon KA, Josse RG et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. J Clin Oncol 2008; 26(33): 5465-5476.

135. Saad F, Karakiewicz P, Perrotte P. The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer. World J Urol 2005; 23(1): 14-18.

136. Sawka AM, Papaioannou A, Adachi JD, Gafni A, Hanley DA, Thabane L. Does Alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. BMC Musculoskelet Disord 2005; 6: 39.

137. Schmitt NM, Schmitt J, Doren M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an update. Maturitas 2009; 63(1): 34-38.

138. Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. Bone 2009; 44(3): 423-427.

139. Sebba AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. Clin Ther 2008; 30(3): 443-452.

140. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. Osteoporos Int 2006; 17(2): 313-316.

141. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005; 294(2): 238-244.

142. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD004526.

143. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis; VII: meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4): 552-559.

144. Shrader SP, Ragucci KR. Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. Ann Pharmacother 2005; 39(9): 1511-1516.

145. Sickels JM, Nip CS. Risedronate for the prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacother 2002; 36(4): 664-670.

146. Small RE. Uses and limitations of bone material density measurements in the management of osteoporosis. MedGenMed 2005; 7(2): 3.

147. Stevenson M, Lloyd-Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005; 9(22): 1-160.

148. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Health Technol Assess 2007; 11(4): 1-134.

149. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009; 13(45): ix-158.

150. Swenson KK, Henly SJ, Shapiro AC, Schroeder LM. Interventions to prevent loss of bone mineral density in women receiving chemotherapy for breast cancer. Clin J Oncol Nurs 2005; 9(2): 177.

151. Syversen U, Halse JI. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone [Norwegisch]. Tidsskr Nor Laegeforen 2008; 128(1): 39-41.

152. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370(9588): 657-666.

153. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(6): 2011-2016.

154. Trevisani VFM, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. Sao Paulo Med J 2008; 126(5): 279-284.

155. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13(10): 777-787.

156. Vescovi JD, Jamal SA, De Souza MJ. Strategies to reverse bone loss in women with functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature. Osteoporos Int 2008; 19(4): 465-478.

157. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type I and type 2 diabetes: a meta-analysis. Calcif Tissue Int 2007; 80(Suppl 1): S171-S172.

158. Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2007; 18(1): 45-57.

159. Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L. Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2008; 19(3): 257-268.

160. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk: a meta-analysis. Acta Neurol Scand 2005; 112(5): 277-286.

161. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD004523.

162. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et al. V: meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23(4): 529-539.

163. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (review). Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD001155.

164. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (review). Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003376.

165. Whelan AM, Jurgens TM, Bowles SK. Natural health products in the prevention and treatment of osteoporosis: systematic review of randomized controlled trials. Ann Pharmacother 2006; 40(5): 836-849.

166. Woodis CB. Once-yearly administered intravenous zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacother 2008; 42(7): 1085-1089.

167. Yoshimura N. Exercise and physical activities for the prevention of osteoporotic fractures: a review of the evidence [Japanisch]. Nippon Eiseigaku Zasshi 2003; 58(3): 328-337.

168. Yoshimura N. Intervention in lifestyle factors for the prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures [Japanisch]. Clin calcium 2005; 15(8): 1399-1408.

169. Zhu RX, Ouyang LL, Wu TX. Alendronate for the prevention and treatment of men osteoporosis: a systematic review [Chinesisch]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2006; 6(3): 195-201.

Anhang I – QUADAS: Qualitätsbeurteilung von Diagnosestudien

QUADAS original

Frage 1: Was the spectrum of patients' representative of the patients who will receive the test in practice?

Frage 2: Were selection criteria clearly described?

Frage 3: Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?

Frage 4: Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?

Frage 5: Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?

Frage 6: Did patients receive the same reference standard regardless of the index test result?

Frage 7: Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?

Frage 8: Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit replication of the test?

Frage 9: Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?

Frage 10: Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?

Frage 11: Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?

Frage 12: Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?

Frage 13: Were uninterpretable/ intermediate Test results reported?

Frage 14: Were withdrawals from the study explained?

Anhang J – In den eingeschlossenen Studien untersuchte Risikoscores bzw. Kriterienkataloge

ABONE (Age, Body Size, No Estrogen)

Dieser Fragebogen basiert auf den Kriterien Alter, Gewicht und Östrogeneinnahme. Es wird jeweils 1 Punkt vergeben, wenn das Alter > 65 Jahre ist, das Gewicht < 63,5 kg beträgt und die Östrogenexpositionszeit (mit oralen Kontrazeptiva oder postmenopausaler Hormonersatztherapie) weniger als 6 Monate beträgt. Wenn mindestens 2 dieser 3 Kriterien erfüllt sind, wird eine Knochendichtemessung als indiziert angesehen [206,239]. Dies enstpricht einem Diagnosekriterium ≥ 2.

AMMEB (Age, Years after Menopause, Age at Menarche, Body Mass Index)

Diese Entscheidungsregel wurde für peri- und postmenopausale Frauen entwickelt und enthält 4 Risikofaktoren, die unterschiedlich gewichtet werden [240]. Ein Gesamtscore von ≥ 10 stellt das Diagnosekriterium dar, eine Knochendichtemessung durchzuführen. Für alle Risikofaktoren (Alter, Jahre nach Menopause, Alter bei Menarche und BMI) wurden Kategorien gebildet, für die eine bestimmte Punktzahl vergeben wird, die dann wiederum aufsummiert wird. Nachfolgend werden für jeden Risikofaktor diese Kategorien und die entsprechende Punktzahl in Klammern beschrieben. Das Alter wurde in 4 Kategorien eingeteilt: ≤ 55 Jahre (0 Punkte), 55 bis 64 Jahre (5 Punkte), 65 bis 74 Jahre (9 Punkte) und ≥ 75 Jahre (15 Punkte). Für die Jahre nach der Menopause gilt: < 5 Punkte (0 Punkte), 5 bis 11 Jahre (1 Punkt), 12 bis 16 Jahre (3 Punkte) und > 16 Jahre (5 Punkte) und für das Alter der Menarche: < 11 Jahre (0 Punkte), 11 bis 13 Jahre (1 Punkt), > 13 Jahre (6 Punkte). Auch für den BMI wurden 4 Kategorien gebildet: < 20 g/cm^2 (6 Punkte), 20 bis 23 g/cm^2 (2 Punkt), 24 bis 26 g/cm^2 (1 Punkt), > 26 g/cm^2 (0 Punkte).

CFMRF (Case finding strategy based on the presence of a major risk factor)

CFMRF beschreibt eine Strategie, mit der peri- und frühpostmenopausale Frauen mit erniedrigter Knochendichte auf Grundlage des Vorliegens eines oder mehrerer bedeutsamer Risikofaktoren für zukünftige Brüche identifiziert werden sollen [227]. Als bedeutsame Risikofaktoren gelten: Fragilitätsfrakturen > 45 Jahre, Hüftfrakturen der Mutter, Menopause < 45 Jahre, sekundäre Amenorrhö > 1 Jahr, BMI (Body-Mass-Index) < 19 kg/m^2, Immobilisierung > 1 Monat bei über 45-Jährigen, rheumatoide Arthritis, und/ oder COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Das Vorliegen eines bzw. mehrerer Faktoren führt zu einem positiven Ergebnis.

DOEScore (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Score)

Im Rahmen einer Beobachtungsstudie wurde der DOEScore entwickelt und validiert [223,261], um postmenopausale Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine verminderte

Knochendichte zu identifizieren. Das Punktesystem dieses Scores findet sich in nachfolgender Darstellung:

Alter (Jahre)	Punkte	Gewicht (kg)	Punkte	Vorfrakturen	Punkte
< 65	1	< 55	1	nein	1
65-69	1	55-59	2	ja	2
70-74	2	60-64	2		
75-79	2	65-69	3		
80-84	3	70-74	4		
85+	4	75-79	6		
80-84	8				
85-89	11				
90+	16				

Gewichtskriterium (Body weight criterion)

Diese Entscheidungsregel beinhaltet als einziges Kriterium das Gewicht. Frauen mit einem Körpergewicht ≤ 70 kg sollen hiernach eine Knochendichtemessung erhalten [222].

Kostenübernahmekriterien in der Schweiz (für die DXA-Messung)

Gemäß dieser für die Schweiz spezifischen Entscheidungsregel wird eine Knochendichtemessung bei postmenopausalen Frauen durchgeführt, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Vorliegen einer klinisch manifesten Osteoporose (bspw. aufgrund dokumentierter Größenreduktion), Frakturen nach Bagatelltraumata, Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden, Hypogonadismus, gastrointestinale Erkrankungen, primärer Hyperparathyroidismus oder Osteogenesis imperfecta [210].

Klinische Risikofaktoren (CRF)

Bei dieser von Gnudi et al. 2005 [211] beschriebenen Entscheidungsregel, werden für die Identifikation von postmenopausalen Frauen folgende Kriterien kombiniert: Alter, Gewicht, Anzahl der Jahre seit Eintreten der Menopause, Frakturanamnese der Mutter und benötigte Hilfe beim Aufstehen aus einer sitzenden Position. Zwei weitere Faktoren werden kombiniert, um Personen mit T ≤ -2,5 zu identifizieren: Hier kommen das Alter bei Menarche sowie bestehende Vorfrakturen der Hüfte / des Handgelenks hinzu, das Lebensalter wird allerdings nicht einbezogen.

Entscheidungsregel nach Lems und Dijkmans

Lems und Dijkman [407] publizierten eine Entscheidungsregel, um Patienten mit rheumatoider Arthritis zu identifizieren, die ein Risiko für Osteoporose haben. Hierbei werden 3 Kriterien herangezogen: hoher Schweregrad der rheumatoiden Arthritis, hohes Alter und Immobilität. Ein hoher Schweregrad wird durch die Laborparameter C-reaktives Protein > 20 mg/l und dauerhaft erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit > 20 mm in der ersten Stunde definiert. Das hohe Alter ist geschlechtsspezifisch festgelegt, es gilt für Frauen > 50 Jahre und für Männer > 60 Jahre. Immobilität ist definiert über einen Steinbrocker-Score ≥ 3 oder einen Health Assessment Questionnaire Score (= Stanford HAQ 20-Item Disability Scale) ≥ 1,25. Wenn 2 der 3 Kriterien erfüllt sind, wird eine Knochendichtemessung empfohlen.

MORES (Male Osteoporosis Risk Estimation Score)

Dieses Instrument dient der Erkennung von Männern mit hohem Osteoporoserisiko zur Indikationsstellung für eine DXA [201]. MORES beruht auf den Variablen Alter, Gewicht und COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Für das Alter werden entweder 0, 3 oder 4 Punkte entsprechend für ≤ 55 Jahre, 56 bis 74 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre vergeben. Für das Gewicht werden 0,4 oder 6 Punkte entsprechend den Kategorien > 80 kg, > 70 bis 80 kg bzw. ≤ 70 kg vergeben und beim Vorliegen einer COPD werden 3 Punkte addiert. Insgesamt wird bei einem Score von ≥ 6 Punkten die Durchführung einer DXA empfohlen [201].

Mscore (Male, Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation)

Auch Mscore wurde, angelehnt an SCORE (siehe unten), speziell für Männer entwickelt. Dieser Risikoindex umfasst folgende 5 Variablen: Alter, Gewicht, Gastrektomie, Emphysem und Vorfrakturen. Die Gesamtsumme berechnet sich aus dem Patientenalter in Dekaden multipliziert mit 2, das Gewicht dividiert durch 10 wird davon subtrahiert, jeweils 4 Punkte werden addiert, falls eine Gastrektomie erfolgt war oder ein Emphysem vorliegt, und 3 Punkte bei ≥ 2 Vorfrakturen [203]. Zur errechneten Summe werden 14 Punkte addiert. Bei Alter und Gewicht wird jeweils die letzte Ziffer gestrichen. Es gilt: je höher die Gesamtsumme, desto höher das Risiko einer erniedrigten Knochendichte. Werte von < 9 stehen für ein niedriges Risiko, von 9 bis 13 für ein mittleres und > 13 für ein hohes Risiko.

Eine Modifikation dieses Instruments ist der $\text{Mscore}_{\text{Alter-Gewicht}}$. Hierbei werden das Alter und das Gewicht in die Berechnung einbezogen und ebenfalls der Wert 14 addiert.

NOF (National Osteoporosis Foundation)

Die Leitlinie für Ärzte von 1999 [408], die im Jahr 2003 [409] aktualisiert wurde, enthält ebenfalls eine Entscheidungsregel. Gemäß der Version von 1999, die allerdings derzeit nicht mehr beschaffbar ist, wurde nach Cadarette et al. 2001 [206] postmenopausalen Frauen eine Knochendichtemessung empfohlen, wenn 1 der folgenden Faktoren vorlag: Alter der Frauen

> 65 Jahre, Gewicht < 57,6 kg , Fraktur nach Bagatelltrauma ab dem 40. Lebensjahr, aktueller Nikotinkonsum oder eine familiäre Vorgeschichte von Frakturen an Hüfte, Handgelenken oder Wirbelsäule bei den Eltern ab einem Alter von 50 Jahren. Ob dieses Score-System validiert wurde, ist unklar.

Die Aktualisierung von 2003 empfiehlt eine Knochendichtemessung wenn Frauen > 65 Jahre alt sind, postmenopausal < 65 Jahren mit 1 oder mehreren Risikofaktoren (außer kaukasische Herkunft, postmenopausal und weibliches Geschlecht) oder wenn postmenopausale Frauen vorbestehende Frakturen aufweisen.

OSIRIS (Osteoporosis Index of Risk)

Dieser für postmenopausale, kaukasische Frauen validierte Index wird auf Basis von Alter, Gewicht, Hormonersatztherapie und einer Vorgeschichte von Frakturen aufgrund eines Bagatelltraumas berechnet. Dabei wird jeweils das Alter mit -2 und das Gewicht mit 2 multipliziert und die letzte Ziffer des Ergebnisses gestrichen. Eine aktuelle Einnahme von Östrogenen führt zu +2 und bestehende Vorfrakturen zu -2 weiteren Punkten. Die Trennwerte für diesen Index liegen bei -3 und 1, während Werte > 1 ein niedriges Risiko und < -3 ein hohes Risiko bedeuten [230,410].

OPERA (Osteoporosis Prescreening Risk Assessment)

Auch OPERA dient der Erkennung von Frauen mit hohem Osteoporoserisiko zur Indikationsstellung für eine DXA [229]. Das Vorliegen einer der folgenden Risikofaktoren reicht aus, um als „positiver Test“ eingestuft zu werden: Alter ≥ 65 Jahre, Gewicht < 57 kg, Vorfrakturen aufgrund nur kleiner Traumata jenseits der 45 Jahre, frühes Eintreten der Menopause (vor dem 45. Lebensjahr) und die Einnahme von Kortikosteroiden über 6 Monate (> 5 mg/Tag).

ORACLE (Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate)

Zu diesem Score existieren kaum publizierte Informationen. Eine Arbeit berichtet Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung und Validierung an 2 Kohorten postmenopausaler Frauen [226]. Dabei wurden in die Entwicklung des Scores folgende Faktoren einbezogen: QUS-Ultraschall-Knochen-Profil-Index[20], Alter, BMI, Vorfrakturen ab dem 45. Lebensjahr und aktuelle Hormonersatztherapie. Vermutlich wurde ORACLE auch mit diesen Parametern validiert, es fehlt jedoch die Beschreibung des Algorithmus.

ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument)

Das Ziel des im Rahmen der Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) entwickelten Instruments ORAI war, die Entscheidungsfindung zu unterstützen, für welche Frauen eine

[20] Engl. Ultrasonometric bone profile index (UBPI).

Knochendichtemessung indiziert ist. Hierzu werden die Faktoren Alter, Gewicht und aktuelle Östrogentherapie herangezogen. Für diese Faktoren wurden Kategorien gebildet und entsprechend folgende Punktzahlen vergeben: Alter > 75 Jahre: 15 Punkte, 65 bis 74 Jahre: 9 Punkte, 55 bis 64 Jahre: 5 Punkte, 45 bis 54 Jahre: 0 Punkte; Gewicht: < 60 kg: 9 Punkte, 60 bis 69 kg: 3 Punkte, ≥ 70 kg: 0 Punkte; aktuelle Östrogentherapie: ja: 2 Punkte, nein: 0 Punkte. Die Punkte werden addiert und eine Summe von ≥ 9 Punkte führt zur Empfehlung einer Knochendichtemessung [205].

OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool)

Dieses Instrument wurde zunächst in einer asiatischen Population entwickelt und validiert [237], daher wird es auch Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) oder Female Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (FOSTA) genannt [411]. Es wurde später allerdings auch anhand einer kaukasischen Population validiert [236].

OST basiert auf den Kriterien Alter und Gewicht. Dabei wird das Alter vom Gewicht (kg) subtrahiert und das Ergebnis mit 0,2 multipliziert. Im Unterschied zu den anderen Instrumenten gilt: je höher der errechnete Wert, desto geringer ist das Risiko einer erniedrigten Knochendichte [236,411]. Der Trennwert für ein hohes bzw. niedriges Risiko variiert je nach Population und Messort [236]. So wird in der Originalarbeit [237] für eine weibliche asiatische Population für den Messort Schenkelhals der Trennwert -1 definiert. Durch folgende 3 Kategorien wird das Risiko spezifiziert: > -1 steht für ein niedriges, -4 bis -1 für ein mittleres und < -4 für ein hohes Risiko. Der Trennwert für eine kaukasische Population, Messort Schenkelhals, liegt nach Geusens et al. [236] bei 1 (Kategorien: > 1: niedriges Risiko, -3 bis 1: mittleres Risiko, < -3: hohes Risiko) und für den Messort Wirbelsäule bei 2 (Kategorien: > 2: niedriges Risiko, -3 bis 2: mittleres Risiko, < -3: hohes Risiko). Darüber hinaus publizierten Hochberg et al [412] (allerdings nur in einer Abstractpublikation) und Adler et al. [413] jeweils Ergebnisse einer Untersuchung für einen entsprechenden Trennwert in männlichen Populationen. Während Hochberg et al. die Trennwerte > 2 für ein niedriges Risiko, 2 bis -2 für ein mittleres Risiko und < -2 für ein hohes Risiko definieren, beschreiben die Autoren Adler et al. einen Trennwert von 3 (unabhängig vom Messort) für ihre untersuchte Population als angemessen. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass ihre Studie nicht speziell zur Validierung des OST konzipiert war.

Im vorliegenden Bericht wird einheitlich die Abkürzung OST verwendet.

Risikoscore entsprechend der niederländischen Leitlinie

Im Jahr 2005 wurde eine niederländische Leitlinie für niedergelassene Allgemeinärzte („general practitioners“) veröffentlicht [238]. Die Autoren definierten hierbei eine Entscheidungsregel, um Personen mit erniedrigter Knochendichte zu identifizieren, die eine DXA erhalten sollen. Dieser bis zur Veröffentlichung nicht validierte Risikoscore besteht aus 8 gewichteten Risikofaktoren, von denen 2 Faktoren sowohl für Männer als auch für Frauen

und die übrigen 6 Faktoren ausschließlich für Frauen herangezogen werden. Eine DXA wird empfohlen, wenn der Gesamtscore ≥ 4 beträgt. Nachfolgend werden zunächst die beiden Risikofaktoren beschrieben, die sowohl für Männer als auch für Frauen herangezogen werden (in Klammern erfolgt jeweils die Gewichtung): Bestehende vertebrale Frakturen (4 Punkte), Einnahme von Kortikosteroiden mit einer Dauer von mehr als 3 Monaten und einer Dosis höher als 7,5 mg/Tag (4 Punkte). Die übrigen 6 Risikofaktoren gelten ausschließlich für Frauen: Fraktur nach dem 50. Lebensjahr (4 Punkte), Alter über 70 Jahre (2 Punkte), Alter über 60 Jahre (1 Punkt), Hüftfrakturen bei Verwandten ersten Grades (1 Punkt), Gewicht unter 60 kg (1 Punkt) und ernsthafte Immobilität (1 Punkt).

SCORE (Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation)

Dieser Risiko-Index wurde in den USA entwickelt, um postmenopausale Frauen (ab 45 Jahren) den folgenden Gruppen zuordnen zu können: (1) Frauen, die wahrscheinlich keine erniedrigte Knochendichte aufweisen und (2) Frauen, die wahrscheinlich eine erniedrigte Knochendichte aufweisen und daher eine weitere Untersuchung erhalten sollten. Parameter, die in die Berechnung des Trennwerts eingehen sind: ethnische Herkunft, rheumatoide Arthritis, Vorfrakturen, Alter, Östrogentherapie und Gewicht [218].

Der Summenscore wird berechnet, indem 5 Punkte vergeben werden, wenn die betreffende Person nicht afroamerikanischer Herkunft ist, 4 Punkte werden bei bestehender rheumatoider Arthritis addiert sowie weiterhin je 4 Punkte für jede nichttraumatische Frakturart (Gelenk, Rippen, Hüfte) ab dem 45. Lebensjahr (maximal können hier 12 Punkte vergeben werden). Die erste Ziffer des Lebensalters wird mit 3 multipliziert und 1 weiterer Punkt wird vergeben, wenn nie eine Östrogentherapie stattgefunden hat. Schließlich wird das Gewicht (angegeben in Pfund) durch 10 dividiert, mit -1 multipliziert und auf eine ganze Zahl gekürzt. Ist das Ergebnis der Berechnung > 6, sollte die betroffene Frau einer Knochendichtemessung unterzogen werden [218].

Selbstausfüllfragebogen nach Goemaere et al. [212]

Dieses Instrument enthält 18 Items. Positive Antworten (Ja) werden gewichtet. Der maximal erreichbare Summenscore beträgt 31. Je höher der additive Summenscore, desto höher wird das Risiko für eine Osteoporose eingeschätzt [212]. Die Fragen beziehen sich auf folgende Variablen: Alter, Gewicht, Größe, bestehende Vorfrakturen, ethnische Herkunft, körperliche Aktivität, familiäre Vorgeschichte, Kortisonbehandlung, vorbestehende Erkrankungen, Raucherstatus, Kaffee- und Alkoholkonsum, Milchprodukteverzehr sowie Sonnenexposition. Die Originalfragen im Einzelnen lauten wie folgt:

Fragen des Selbstausfüllfragebogens nach Goemaere et al. 1999 [212].

Questions	No	Yes
1. You are Caucasion or Asiatic	0	2
2. You have lost more than 3 cm in height	0	2
3. You are between 50 and 70 years of age	0	1
4. You are more than 70 years	0	3
5. Your weight lies between 55 and 60 kg	0	1
6. Your weight is lower than 55 kg	0	3
7. You smoke 1 pack of cigarettes a day or more	0	1
8. You drink 5 cups of coffee a day or more	0	1
9. You drink more than 3 alcoholic beverages a day	0	1
10. You consume little dairy products e.g., less than 1 glass or 1 portion a day	0	1
11. You do not frequently go outside, exposed to the sun e.g., less than 15 min/day	0	2
12. You perform little or no physical exercise e.g., less than 3 × 30 min/week walking or cycling	0	1
13. Some female members of your family have sustained a fracture after age of 45 years	0	2
14. Some family members have clearly lost height	0	2
15. You have one of the following diseases: hyperthyroidism, badly controlled diabetes, hepatic disease	0	3
16. You sustained a wrist fracture after the age of 50 years	0	1
17. Your menstrual bleedings ceased or were greatly reduced before 45 years and you did not receive hormones (oestrogens)	0	3
18. You took drugs containing cortisone for more than 6 months	0	3

SOFSURF (Study of Osteoporosis Fractures – Study Utilizing Risk Factors)

Sowohl die Entwicklung als auch die Validierung dieses Instruments scheinen bisher in keiner Vollpublikation veröffentlicht worden zu sein. So verweist eine Arbeit aus dem Jahr 2006 von Schwarz et al. [239] mit ebendiesem Hinweis lediglich auf ein Abstract aus dem Jahr 1998 [414]. Mit SOFSURF sollen Frauen mit Osteoporose gemäß der WHO-Definition identifziert werden. Berücksichtigte Variablen sind: Alter, Gewicht, Vorfrakturen nach der Menopause und Raucherstatus. Die Gesamtsumme wird folgendermaßen berechnet: Bei einem Lebensalter von < 65 Jahren wird jedes Jahr mit -0,2, ab einem Alter von > 65 Jahren mit 0,2 multipliziert. Bei einem Gewicht zwischen 59 und 68 kg wird der Wert 1 vergeben, und der Wert 2 für ein Gewicht < 59 kg [414] (gemäß einer anderen Quelle [411] allerdings der Wert 3). Der Wert 1 wird jeweils addiert, wenn Frakturen im Alter > 50 Jahre oder ein positiver aktueller Nikotinkonsum vorliegt. Bei einer Summe von > 3 wird eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Osteoporose (gemäß WHO-Kriterien, gemessen an der Hüfte) angenommen.

Anhang K – Autorenanfragen

Tabelle 104: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie / Publikation (Teilziel)	Kontaktierter Autor (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort
Teilziel 1a			
Barr et al. 2009 [101]; Torgerson et al. 1997 [102]	Barr, Torgerson (19.02.2010 und 24.02.2010)	Nachfragen dazu, ob die Studienpopulation der Publikation aus dem Jahr 2009 die Population der Publikation von 1997 einschließt bzw. ob dieselben Frauen beschrieben werden.	25.10.2010: In den beiden Publikationen werden dieselben Frauen beschrieben.
		Nachfrage zur Rate der Vorfrakturen	02.03.2010: Es lagen nur Frakturraten der Interventionsgruppe, aber nicht der Kontrollgruppe vor: Von 1764 gecreenten Frauen, wiesen 1339 selbstberichtete Frakturen auf. Diese teilten sich wie folgt auf: Prävalenz von Fraktur: 13.3% (N = 178) Prävalenz von Hüft- oder Handgelenkfrakturen: 3.4% (N = 45) Prävalenz von Hüftfraktueren, Handgelenkfrakturen, vertebrale Frakturen oder Oberarmfrakturen: 3.5% (N = 47)
		Nachfrage zur Auwertung: Der Endpunkt „Fraktur“ beeinhaltet auch „Frakturen seit dem Lebensalter von 50 Jahren.Das Einschlussalter der Studie reichte bis 54 Jahre, sodass unklar blieb, ob die Vorfrakturen in die Analyse eingingen.	26.02.2010: Es gingen nur inzidente Frakturen in die Analyse ein, keine vorbestehenden Frakturen.
Solomon et al. 2005 [117]	Solomon (07.01.2008)	Frage nach Veröffentlichung der Ergebnisse, insbesondere von Ziel 3 der Studie	07.01.2008: Autor schickte die Publikation mit den entsprechenden angefragten Ergebnissen [118]
Teilziel 1b			
Bone et al. 1997 [415]	Bone (16.02.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen für Personen ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	Keine Antwort erhalten

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie / Publikation (Teilziel)	Kontaktierter Autor (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort
Teilziel 1b (Fortsetzung)			
Boonen et al. 2009 [119]	Boonen (21.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen von Männern ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	16.02.2010: Rückfrage von Karen Stoner (Drug Develepoment Manager, Warner Chicott, ehemals Procter & Gamble Pharma) mit der Bitte nochmals zu beschreiben, welche Daten das IQWiG benötigt und wofür diese benötigt werden.
	Stoner (16.02.2010)	Erneute Mitteilung welche Daten benötigt werden, und Informationen über das IQWiG gegeben.	08.04.2010: Zusendung eines „Data Request Form“ mit der Frage von Karen Stoner, ob die Anfrage des IQWiG richtig wiedergegeben sei und der Rückfrage, ob die Daten vom IQWiG noch benötigt würden, da mittlerweile 2 Monate vergangen seien.
	Stoner (09.04.2010)	Bestätigung, dass die Anfrage in dem Vordruck richtig wiedergegeben wurde. Es wurde darum gebeten, die statistische Analyse der Daten wie in der Originalpublikation von Boonen et al. 2009 durchzuführen. Da die Bearbeitung des Abschlussbericht schon sehr weit vorangeschritten war, wurde eine Frist von 2 Wochen (bis 23.04.2010) gesetzt.	19.04.2009: Auswertungen wurden von einer Statistikerin von Warner Chilcott gesendet.
Ishani et al. 2008 [416]	Ishani (29.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen für Personen ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	Keine Antwort erhalten
Kanis et al. 2009 [417]	Kanis (29.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen für Personen ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	09.02.2010: Solche Analysen wurden nicht durchgeführt.
Orwoll et al. 2000 [418]	Orwoll (22.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen für Personen ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	23.01.2010: Solche Analysen wurden nicht durchgeführt.
Palomba et al. 2008 [419]	Palomba (22.01.2010) Am 30.03.2010 eine Korrektur versendet, da in der Anfrage nicht das richtige Zitat eingefügt worden war.	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen für Personen ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	01.04.2010: Die Antwort des Autors enthielt die Zusendung der zitierten Publikation. Auf eine erneute Nachfrage mit der ursprünglichen Frage antwortete der Autor nicht.

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie / Publikation (Teilziel)	Kontaktierter Autor (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort
Teilziel 1b (Fortsetzung)			
Reginster et al. 2008 [420] (Teilziel 1b)	Reginster (29.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen für die Population ohne Vorfrakturen auch für das 5-Jahres-Follow-up durchgeführt wurden	02.02.2010 (von Koautorin Belissa): Diese wurden nicht durchgeführt.
Ringe et al. 2009 [421]	Ringe (21.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen von Männern ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	Keine Antwort erhalten
Silverman et al. [148]	Silverman (22.01.2010)	Nachfrage, ob auch getrennte Auswertungen für die Population ohne Vorfrakturen für den Endpunkt nicht vertebrale Frakturen durchgeführt wurden	23.01.2010: Solche Analysen wurden nicht durchgeführt.
Teilziel 3			
Siggelkow et al. 2000 [422]; Abstract	Siggelkow (04.11.2008)	Anfrage nach Vollpublikation zum identifizierten Abstract	05.11.2008: Die Autorin antwortete, dass eine Vollpublikation derzeit nicht verfügbar, aber in Arbeit sei.
	Siggelkow (06.11.2008)	Frage, wann die Vollpublikation abgeschlossen sein wird	Keine Antwort erhalten
Teilziel 4			
Akaberi et al. 2008 [88]	Akaberi (29.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen für Personen ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden oder ob die Rate der Vorfrakturen zur Baseline < 20 % betrug	Keine Antwort erhalten
Broe et al. 2000 [87]	Kiel (22.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen von Männern ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	22.01.2010: Solche Analysen wurden nicht duchgeführt, da Daten zu den Vorfrakturen nicht vollständig vorlagen.
Monegal et al. 2001 [85]	Monegal (22.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen von Frauen und Männern ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	Keine Antwort erhalten
Nordstrom et al. 2009 [423]	Nordstrom (22.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen von Männern ohne Vorfrakturen durchgeführt wurden	Keine Antwort erhalten

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie / Publikation (Teilziel)	Kontaktierter Autor (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort
Teilziel 4 (Fortsetzung)			
Taal et al. 1999 [121]; Taal et al. 1999 [120]; Taal et al. 2003 [122]	Cassidy (15.09.2009)	Frage, ob diese 3 Publikationen dieselben Personen beschreiben bzw. Ergebnisse derselben Studie berichten	29.09.2009: Antwort von Taal: Die Ergebnisse der Publikationen beruhen auf derselben Kohorte.
Vogiatzi et al. 2009 [424]	Vogiatzi (22.01.2010)	Nachfrage, ob getrennte Auswertungen der weißen Population > 20 Jahre ohne Vorfrakturen druchgeführt wurden, um für diese den Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturrate sowie Schmerzen zu untersuchen.	25.01.2010: Solche Analysen wurden nicht durchgeführt.

Anhang L – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2006 (8 Fragen) bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2009 (6 Fragen). Das aktuelle Formblatt ist unter http://www.iqwig.de abrufbar. Die in diesen Formblättern jeweils aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige, Berichterstellung

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. med. Dagmar Lühmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Susanne Schramm	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dalila Boulkhemair	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Externe Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. med. Ludger Pientka	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma[21] abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut[22] finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt[23] beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstigeAussagen oder Artikel erhalten?[24]

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

[21] Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

[22] Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

[23] „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

[24] Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter[25] abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution[26], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

[25] Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.
[26] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.