

Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose

Berichtsplan

Auftrag D07-01
Version 2.0
Stand: 29.09.2008

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

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Osteoporose, Osteodensitometrie, DXA, QCT, QUS, Frakturen

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose. Berichtsplan D07-01 (Version 2.0). Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	11
3 Projektablauf	13
3.1 Verlauf des Projekts.....	13
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	13
4 Methoden.....	15
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	15
4.1.1 Population.....	15
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	18
4.1.3 Zielgrößen	19
4.1.4 Studientypen.....	20
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	22
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	22
4.2 Informationsbeschaffung.....	27
4.3 Informationsbewertung	28
4.4 Informationssynthese und -analyse	28
4.4.1 Meta-Analyse	28
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	28
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	28
5 Literaturverzeichnis.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD-SOS	Amplitude Dependent Speed of Sound
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DXL	Dual-X-Ray Laser Absorptiometry
DXR	Digital X-Ray Radiogrammetry
EMA	European Medicines Agency
EPOS	Europäische Prospektive Osteoporose-Studie
EVOS	Europäische Vertebrale Osteoporose-Studie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LWS	Lendenwirbelsäule
NIH	National Institute of Health
QCT	Quantitative Computertomographie
QUI	Quantitative Ultrasound Index
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SI	Stiffness Index
SOS	Speed of Sound

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

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 indikationsbezogenen Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Osteodensitometrie zu beauftragen. Während ein Nutzen der Osteodensitometrie zur Tertiärprävention, also bei Personen mit vorbestehenden osteoporosetypischen Frakturen gezeigt wurde [1], ist der Nutzen im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention, also bei Personen ohne osteoporosetypische Vorfrakturen bisher unklar.

Definition des Krankheitsbildes

Hierzu existieren verschiedene Definitionen:

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

Eine ältere, aber immer noch weit verbreitete Osteoporose-Definition der World Health Organization (WHO) orientiert sich ausschließlich an der Knochendichte [3]. Nach dieser Definition gelten Knochendichtemesswerte innerhalb eine Standardabweichung vom Mittelwert junger gesunder Personen als normal (T-Score $\geq -1SD$) [3]. 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 $\leq -2,5 SD$) [3]. Von schwerer oder manifester Osteoporose wird gesprochen, wenn zusätzlich zu den niedrigen Knochendichtewerten eine oder mehrere Fragilitätsfrakturen (= Spontanfrakturen oder Frakturen nach niedrigerenergetischen Traumen) aufgetreten sind [3]. 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 [4].

Die Höhe der Knochendichte unterliegt im Laufe eines Lebens physiologischen Schwankungen: 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) [5]. Bei beiden Geschlechtern wird die Höhe des Spitzenwertes bestimmt von genetischen und verhaltensabhängigen Faktoren wie Körpergewicht, Kalziumgehalt der Ernährung,

körperliche Aktivität und Rauchen [6]. 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 [7], bei Männern in der zweiten Lebenshälfte beträgt der Abbau etwa 1 % pro Jahr [8]. 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 [9].

Somit 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 [10].

Weiterhin werden niedrige Knochendichtewerte bzw. so genannte sekundäre Osteoporosen im Zusammenhang mit einer Reihe von chronischen Krankheiten und als unerwünschte Wirkung von Medikamenten beobachtet [11,12]. 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 [10].

Osteoporose und Frakturen

Krankheitswert erhält die Osteoporose dann, wenn Frakturen aufgetreten sind. Niedrige Knochendichtewerte allein verursachen keine klinischen Beschwerden [13,14]. Zu Knochenbrüchen kommt es, wenn Kräfte auf den geschwächten Knochen einwirken. Dabei sind zur Auslösung osteoporoseassoziiertes Frakturen keine großen Kräfte erforderlich, ein Sturz aus Stehhöhe kann bei Betroffenen eine Hüftfraktur oder eine Radiusfraktur bewirken, das Heben eines schweren Gegenstandes einen Wirbelkörperbruch [2].

Als osteoporosetypisch gelten Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen, Radiusfrakturen und Humerusfrakturen, im Prinzip kann aber auch jede andere Fraktur durch eine Osteoporose (mit)bedingt sein [15]. 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 [4]. Insbesondere hüftnahe Frakturen schränken bei einem großen Teil der Betroffenen die Fähigkeit zu einer eigenständigen Lebensführung erheblich ein [16], die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ebenfalls beeinträchtigt [17]. Patienten mit hüftnahen Frakturen, aber auch mit Humerusfrakturen weisen im ersten Jahr nach dem Ereignis eine gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöhte Mortalität auf [18].

Wirbelkörper(sinterungs)frakturen gehen dagegen nur zu 30 bis 40 % mit einer unmittelbaren klinischen Symptomatik einher, der überwiegende Teil verursacht keine bzw. unspezifische Beschwerden [19]. 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 [4]. Sowohl bei inzidenten als auch bei prävalenten Wirbelkörperfrakturen wurden eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Einschränkungen in der Alltagsfähigkeit gefunden [20]. Auch für Patienten mit subklinischen, im Rahmen einer Studie nur radiologisch diagnostizierten Wirbelkörperfrakturen wurden Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gefunden [17]. Nach klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen ist die Mortalität der Betroffenen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [18]. Bisher ist noch unklar, inwieweit Erkrankungen, die als Risikomarker für eine sekundäre Osteoporose gelten, für die beobachtete Erhöhung der Mortalität verantwortlich sind [21].

Frakturrisiko

Das Risiko, osteoporosetypische Frakturen zu erleiden, wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, deren Interaktionen noch nicht vollständig geklärt sind [14].

Eine große Gruppe von Risikofaktoren beeinflusst das Sturzrisiko (z. B. eingeschränkte Muskelkraft und Koordination, Gang- und Balance-Defizite, Arthrose, Visusprobleme, Depressionen, kognitive Defizite, Sturzanamnese, Angst vor dem Fallen, vigilanzbeeinträchtigende Medikamente, Umgebungsfaktoren etc.) [22].

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 Bagatelltraumen, Femurfrakturen der Eltern in der Anamnese, Immobilität, Nikotinkonsum und Untergewicht gefunden [4]. Bei gleichem Lebensalter und gleichem T-Score der Knochendichte ist das Frakturrisiko von Frauen doppelt so hoch wie das von Männern [23].

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 Standardabweichung (SD) [24]. 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 Calcaneus ermittelten Risikogradienten vergleichbar (RR = 1,6; 1,5; 1,4; und 1,5 respektive pro Standardabweichung) [25]. 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 [26].

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 Organtransplantationen. Bei Hyperthyreose, rheumatoider Arthritis und primärem Hyperparathyreoidismus („minor risk factors“) liegen die relativen Risiken unter 2 [27,28].

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 soweit 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 [14].

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 an Hüfte, Lendenwirbelsäule oder Radius) von über 30 % aller weißen Frauen in der Postmenopause unterhalb von -2,5, d. h. im Bereich der Osteoporose [3]. Eine neuere

deutsche, bevölkerungsbezogene Untersuchung (DXA-Messungen an LWS und/oder Hüfte) fand bei Frauen im Alter zwischen 55 und 79 Jahren einen altersassoziierten Anstieg der Prävalenz von 7 auf 19 % [29].

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 [21]. Die Erfassung von hüftgelenknahen Frakturen ist dabei vergleichsweise einfach. Anhand von Daten einer Krankenhausentlassstatistik wurde für Deutschland im Jahr 1994 eine jährliche Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen von 293 pro 100 000 Einwohner für Frauen und von 110 pro 100 000 Einwohner für Männer angegeben [30]. 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 Wirbelkörperbrüchen 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 [31,32].

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 [4].

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 [33]. Zu diesen Verfahren gehören die DXA, die quantitativen Computertomographieverfahren, die Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL) und die Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR) [4].

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 Messergebnisse der DXA werden in g/cm^2 angegeben oder in relativen Größen als T-Scores (s. oben) oder Z-Scores (Standardabweichungen vom altersentsprechenden Mittel) bzw. in Perzentilen [34-36]. 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 Calcaneus vorgenommen werden [37]. 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 [4,38].

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 [38]. 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 [39]. Fehlerhafte Messergebnisse können durch falsche demographische Informationen, falsche Positionierungen und Analysefehler entstehen, die teilweise gerätespezifisch sind [34].

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, 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 [4,10,14,40].

QCT (Quantitative Computertomographie)

Die Funktion der quantitativen Computertomographie 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 Metacarpalknochen, Radius, an der Tibia und am Calcaneus sind aber auch möglich. Die Messergebnisse werden in g/cm^3 angegeben oder ebenfalls als relative Werte in Form von T-Scores und Z-Scores [41].

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 (50 μ Sv pro Untersuchung). Wird eine 2-Spektren-Methode eingesetzt, bessern sich Genauigkeit und Präzision, die Strahlenbelastung steigt allerdings auf das Doppelte [38,41]. Periphere QCT-Verfahren dagegen weisen geringere Genauigkeits- und Präzisionsfehler auf und haben eine niedrigere Strahlenbelastung [42], allerdings ist ihre Vorhersagefähigkeit für Frakturen bisher nicht in prospektiven Studien untersucht [4].

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 [43]. Der Einsatz dieses Verfahrens wird in den aktuellen internationalen Leitlinien bisher nicht empfohlen [4].

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 Mineralgehalt in g/cm² eingehen [44]. In den aktuellen internationalen Leitlinien wird das Verfahren bisher nicht für den Einsatz empfohlen [4].

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 [45]. Gelegentlich werden auch Kombinationsvariablen wie Stiffness Index (SI) oder Quantitative Ultrasound Index (QUI) berichtet [4]. Zu den heute gebräuchlichen Verfahren gehören:
 - Messung der transversalen Ultraschalltransduktion am trabekulären Knochen: Die Messung am Calcaneus 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 [45]. In der Leitlinie des DVO werden 10 unterschiedliche Geräte genannt, mit denen diese Messungen durchgeführt werden, davon ist 1 bereits nicht mehr kommerziell erhältlich [4].

- Messung der transversalen Ultraschalltransduktion am kortikalen Knochen: Die Messung der amplitudenabhängigen Schallgeschwindigkeit findet an den Metaphysen von Fingerphalangen statt, Messgröße ist die amplitudenabhängige Schallgeschwindigkeit (Amplitude Dependent Speed of Sound [AD-SOS]). Für diese Art Messung ist 1 Gerätetyp kommerziell erhältlich [45].
- 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 1 Gerätetyp kommerziell erhältlich [45].

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 [45]. Ihr derzeitiges Haupteinsatzfeld liegt in der Abschätzung des Risikos für osteoporosetypische Frakturen. Für diese Indikation wurden, insbesondere durch die transversale Messung am Calcaneus, in mehreren prospektiven Studien relative Risiken für die Frakturprädiktion von Wirbelsäule und Femurhals ermittelt, die in der Größenordnung den durch DXA bestimmten Frakturrisiken entsprachen [14,45,46].

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 so genannten Basismaßnahmen, die ohne spezifische Diagnostik zur Feststellung des individuellen absoluten Frakturrisikos umsetzbar sind, der Behandlung von Frakturen und Frakturfolgen sowie spezifischen medikamentösen Therapien zur Primär- und Sekundärprophylaxe von Frakturen [4]. 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 Interventionen, Vorbeugung/Behandlung von Untergewicht, ausreichende Versorgung mit Calcium 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 Glukokortikoide, unfraktioniertes Heparin und Antiepileptika [4]. 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 Primär- und Sekundärprophylaxe 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. Zur Frakturprophylaxe bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sind in Deutschland die antiresorptiven Substanzen Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Etidronat, Calcitonin, Hormonersatztherapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen, Raloxifen und das gleichzeitig anabol wirkende Strontiumranelat zugelassen. Anabol wirken Fluoride, Teriparatid und Nandrolondecanoat [4]. Für die Behandlung von Männern mit erhöhtem Frakturrisiko stehen Alendronat und neuerdings auch Risedronat [47] sowie Teriparatid [48] zur Verfügung.

Außerdem erhielt das antiresorptiv wirkende Bisphosphonat Zoledronsäure 2007 die europäische Zulassung zur Behandlung der Osteoporose von postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko [49].

Derzeit übliche Diagnose- und Therapiepraxis in Deutschland

Zurückgehend auf einen Entscheid des Gemeinsamen Bundesausschuss aus dem Jahr 2000 werden die Kosten für eine Osteodensitometrie in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen dann übernommen, wenn sie bei Patienten durchgeführt wird, 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“ [4] ist eine Knochendichtemessung, unabhängig vom Vorbestehen von Frakturen, indiziert bei Frauen über 60 Jahren (Männern über 70 Jahren) mit wenigstens einem der folgenden Risikofaktoren: BMI < 20, Rauchen, Elternteil mit Schenkelhalsfraktur, multiple Stürze oder Immobilität (Empfehlungsgrad B¹). Für Frauen über 70 Jahre (Männer über 80 Jahre) wird

¹ Die Bewertung der Evidenz und die Graduierung von Empfehlungen in der DVO-Leitlinie orientieren sich an den Oxford-Kriterien [50]. Der Einschätzung von Frakturrisiken liegt eine Evidenzklassifizierung zugrunde, in welcher Fall-Kontrollstudien, 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.

die Durchführung einer Knochendichtemessung empfohlen, wenn sich aus dem Befund therapeutische Konsequenzen ergeben würden (Empfehlungsgrad B¹). 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 [4].

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 B¹). 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 international die erste, die den international diskutierten Paradigmenwechsel vom relativen Frakturrisiko zum absoluten Frakturrisiko als Indikationsschwelle für eine spezifische knochenwirksame Therapie umgesetzt hat [4].

Die Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der glukokortikoidassoziierten/-induzierten Osteoporose“ [46] empfiehlt eine Knochendichtemessung bei Personen über 18 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 prospektiver Kohortenstudien, in denen deutliche Knochendichteverluste und erhöhte Frakturrisiken bereits bei systemischen Kortikoiddosen von unter 2,5 mg Prednisolonäquivalent nachgewiesen wurden [51,52], andererseits auf den Ergebnissen von randomisierten kontrollierten Therapiestudien, die Verringerungen von Frakturraten bereits bei Patienten mit nur mäßig erniedrigten Knochendichtewerten belegen [53-55]. Verlaufskontrollen (einer eventuellen Therapieindikation) werden für diese Gruppe nach 6 bis 12 Monaten, zur Überprüfung eines Therapieerfolges frühestens nach 12 bis 24 Monaten empfohlen [46].

Fall-Kontrollstudien (mit jeweils homogenen Studienergebnissen) oder mehreren Kohorten-, Fall-Kontroll- oder Outcomes-Studien mit konsistenten Ergebnissen [4].

2 Ziele der Untersuchung

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

Explizit von der Bewertung ausgenommen ist die Tertiärprävention, das heißt die Nutzenbewertung der Knochendichtemessung beim Vorliegen bzw. bei einer Anamnese von osteoporosetypischen Frakturen. Eine Knochendichtemessung bei dieser Patientenklientel ist bereits im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung enthalten (vgl. auch den Absatz „Derzeit übliche Diagnose- und Therapiepraxis“).

Teilziel 1

Bewertung des Patientennutzens einer Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose. Es erfolgt 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: Sollten keine Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit für Teilziel 1a vorhanden sein (worauf Vorrecherchen hindeuten), werden Studien, die die Wirksamkeit eines an eine niedrige Knochendichte geknüpften therapeutischen Ansatzes zur Reduktion des Frakturrisikos untersuchen, hinsichtlich der dort eingeschlossenen Patienten bewertet. Voraussetzung ist, dass sich für diese Behandlung mit ausreichender Ergebnissicherheit ein patientenrelevanter Nutzen ableiten lässt. 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 erfolgt 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 und prognostische Güte).

Teilziel 4

Bewertung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen für die primäre Osteoporose des Mannes und 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.

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 wurde hierzu das Amendment 1 in der Version vom 19.05.2008 veröffentlicht. Zum Amendment 1 konnten bis zum 26.06.2008 Stellungnahmen eingereicht werden. Aus einer Stellungnahme ergab sich eine Nachfrage, die schriftlich an den Stellungnehmenden gerichtet wurde. Eine Antwort an das IQWiG blieb innerhalb der gesetzten Frist leider aus. Es erfolgte keine mündliche wissenschaftliche Erörterung. Die Stellungnahmen und der Umgang mit den in den Stellungnahmen vorgebrachten Punkten sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Amendment 1“ [56]) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans beinhaltet die Änderungen, die sich aus dem Amendment 1 und der Würdigung der Stellungnahmen zu diesem Amendment ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Der vorliegende Berichtsplan enthält die durchgeführten Änderungen durch die Anhörung zur Version 0.1 des Berichtsplans und die Änderungen durch das Amendment 1. Durch die Anhörung zum Amendment 1 haben sich keine inhaltlichen Änderungen ergeben. Eine Stellungnahme kritisierte die Wahl der DXA als „Goldstandard“. Dies war allerdings keine im Amendment 1 vollzogene Änderung und daher nicht Gegenstand der Anhörung zum

Amendment 1. Trotzdem führte dies zu einer Anpassung der Formulierungen für die Teilziele 3 und 4, um das methodische Vorgehen des IQWiG zu verdeutlichen.

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 spanischstämmige Frauen ähnliche Werte wie kaukasische post- und perimenopausale Frauen auf [57,58]. Der beobachtete Unterschied zwischen asiatischen und kaukasischen Populationen ist allerdings nach Adjustierung für Körpergröße und -gewicht nicht mehr nachweisbar [57]. Eine neuere, vergleichende Untersuchung von peripheren Knochendichtemessverfahren (Single-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, spanischstämmig, amerikanische Ureinwohner) zeigte jedoch, dass die Anteile der als „osteoporotisch“ klassifizierten Population ($T \text{ Score} \leq -2,5$) je nach verwendetem Verfahren variierten. So fand beispielsweise die Ultraschallmessung den höchsten Anteil osteoporotischer Probanden in der spanischstämmigen 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 afrikanisch-stämmigen Population gefunden [2]

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

Teilziel 1

Teilziel 1a

Eingeschlossen werden Studien an erwachsenen Personen beiderlei Geschlechts ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen, bei denen eine Knochendichtemessung eingebettet in eine Versorgungsstrategie zur Verhinderung von osteoporosetypischen Frakturen, eingesetzt wird. Studien mit gemischten Studienpopulationen (mit und ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen) werden eingeschlossen, wenn die Ergebnisse der Teilpopulation ohne vorbestehende Frakturen separat berichtet werden oder der Anteil der Personen mit solchen Vorfrakturen 20 % nicht überschreitet. Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich bestimmter Osteoporoseformen.

Teilziel 1b

Für den Nutznachweis anhand der aus der Anwendung resultierenden Konsequenz werden 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 beruht – die Population muss u. a. über einen Knochendichtemesswert definiert sein. Studien mit gemischten Studienpopulationen (mit und ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen) werden eingeschlossen, wenn die Ergebnisse der Teilpopulation ohne vorbestehende Frakturen separat berichtet werden oder der Anteil der Personen mit solchen Vorfrakturen 20 % nicht überschreitet. Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich bestimmter Osteoporoseformen.

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

Teilziel 2

Eingeschlossen werden 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 werden nur Studien an kaukasischen Populationen herangezogen bzw. Studien, in denen die Ergebnisse der kaukasischen Teilpopulation separat berichtet werden oder der Anteil der nichtkaukasischen Population 20 % nicht überschreitet.

Teilziel 3

Für den Vergleich der diagnostischen und prognostischen Aussagekraft apparativer Knochendichtemessverfahren und klinischer Scores mit dem Goldstandard DXA werden Untersuchungen an Populationen (Erwachsene) eingesetzt, bei denen ein klinischer Verdacht auf postmenopausale, altersbedingte oder sekundäre Osteoporose besteht (keine Studien an jungen gesunden Probanden). 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 für Teilziel 3 als Referenz eingesetzt. Es werden nur Studien an kaukasischen Populationen herangezogen bzw. Studien, in denen die Ergebnisse der kaukasischen Teilpopulation separat berichtet werden oder der Anteil der nichtkaukasischen Population 20 % nicht überschreitet. Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich bestimmter Osteoporoseformen.

Teilziel 4

Die Ursachen für sekundäre Osteoporosen sind vielfältig. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten werden sie von unterschiedlichen Autoren [2,12,59,60] unterschiedlichen Kategorien zugeordnet, wobei die Zuordnung nicht immer eindeutig ist. In Anlehnung an die Aufzählung einer aktuellen Leitlinie [10] und unter Beachtung der an den G-BA abgegebenen Stellungnahmen sollen als Grundlage für eine mögliche analoge Nutzenbewertung folgende sekundäre Osteoporoseformen prototypisch betrachtet werden:

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

Ebenfalls betrachtet werden Männer mit primärer Osteoporose.

Eine Einschränkung erfolgt lediglich auf Patienten ohne (osteoporosetypische) Vorfrakturen und Studien an kaukasischen Populationen bzw. Studien, in denen die Ergebnisse der kaukasischen Teilpopulation separat berichtet werden oder wenn der Anteil der nichtkaukasischen Population 20 % nicht überschreitet.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

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

Teilziel 1

Teilziel 1a

Verglichen wird 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. Als „Versorgungsstrategie ohne Knochendichtemessung“ gilt dabei auch eine Versorgung ohne besonderes Augenmerk auf die Prävention von osteoporosetypischen Frakturen. Eine Einschränkung auf bestimmte Verfahren der Knochendichtemessung oder Osteoporoseformen erfolgt nicht.

Teilziel 1b

Für den Nutznachweis anhand der aus der Anwendung resultierenden Konsequenz werden 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 werden 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 werden Studien herangezogen, die als Vergleichsbehandlung Placebo bzw. eine Sham-Behandlung oder keine Behandlung einsetzen.

Teilziel 2

Für den Nutznachweis eines Therapiemonitorings mittels Knochendichtemessung werden Studien herangezogen, die eine Strategie, in der die Fortführung, die Anpassung oder das Absetzen einer knochenwirksamen Behandlung von den Befunden des Knochendichtemonitorings abhängig gemacht wird, mit einer Strategie vergleichen, in denen kein Monitoring durchgeführt wird oder in denen die Befunde keinen Einfluss auf die Indikationsstellung zur Weiterbehandlung haben („Absetzstudien“). Nicht betrachtet werden 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 werden Studien herangezogen, die als Vergleichsbehandlung Placebo bzw. eine Sham-Behandlung oder keine Behandlung einsetzen.

Teilziel 3

Für das Teilziel 3 gilt die DXA-Messung an der Hüfte und/oder an der Lendenwirbelsäule als Referenzmethode. Gegen ihre diagnostischen Eigenschaften (Stellung der Diagnosen „Osteopenie“ oder „Osteoporose“) bzw. prognostischen Eigenschaften (Ermittlung des relativen Risikos für Frakturen) werden die diagnostischen und prognostischen Eigenschaften der übrigen apparativen Verfahren (QCT, periphere DXA Verfahren, DXL, DXR und Ultraschallverfahren) und klinischen Scoresysteme verglichen. 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 für solche Vergleiche mit anderen apparativen Verfahren und klinischen Scoresystemen eingesetzt.

Teilziel 4

Zum Teilziel 4 werden keine Interventionen verglichen.

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, werden 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 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 [61].

– 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 werden Ergebnisse zu inzidenten, radiologisch aber nicht klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen berichtet, sofern die Auswertung der Röntgenaufnahmen 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 [20,62].

Teilziel 3

Als Zielgrößen für Teilziel 3 werden herangezogen:

- Maße zur diagnostischen Güte und Vorhersagegenauigkeit (z. B. Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios, prädiktive Werte, diagnostische Odds Ratios und ggf. ergänzend Kappa-Koeffizienten und Intraklassenkorrelationskoeffizienten)
- Maße zur Beschreibung der prognostischen Aussagekraft (z. B. relative Risiken, Odds Ratios oder andere geeignete Zusammenhangsmaße)

Teilziel 4

Für das Teilziel 4 werden die gleichen Frakturzielgrößen 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 [63,64]. Sollten zu der im Teilziel 1a formulierten Fragestellung keine randomisierten kontrollierten Studien auffindbar sein, werden gegebenenfalls verfügbare eindeutig prospektiv geplante nichtrandomisierte kontrollierte (Interventions-) Studien herangezogen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde.

Teilziel 1b

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

Teilziel 2

Zur Nutzenbewertung werden Daten aus randomisierten kontrollierten Studien und eindeutig prospektiv geplanten nichtrandomisierten kontrollierten (Interventions-)Studien herangezogen. Voraussetzung für den Einbezug von nicht randomisierten Studien ist, dass das Problem einer möglichen Strukturungleichheit adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde.

Teilziel 3

Die Frage nach der diagnostischen Güte und Vorhersagegenauigkeit von alternativen apparativen Knochendichtemessverfahren und klinischen Scores im Vergleich zur DXA wird anhand von Querschnittsstudien zu beantworten sein, in denen alle Probanden sowohl mit der zu bewertenden Methode als auch mit der Referenzmethode, der DXA, untersucht wurden (Phase-3-Studien nach [64]). Wird in Teilziel 1a oder 1b für eine weitere Knochendichtemessmethode gezeigt, dass hierüber identifizierte Personen einen Therapienutzen haben, werden auch Studien eingeschlossen, die diese Methode als Referenz eingesetzt haben. Die Daten zur Bestimmung der unter 4.1.3 für das Teilziel 3 formulierten Zielgrößen müssen berichtet sein.

Die Frage nach der prognostischen Güte bzw. Vorhersagegenauigkeit von osteoporotischen Frakturen wird anhand der Ergebnisse von prospektiven Kohortenstudien zu beantworten sein, in denen ebenfalls die zu untersuchende Methode sowie die Referenzmethode bei allen Probanden durchgeführt wurde. Die Daten zur Bestimmung der unter 4.1.3 für Teilziel 3 formulierten Zielgrößen müssen berichtet sein.

Teilziel 4

Der Zusammenhang zwischen Knochendichtemesswerten und Frakturhäufigkeiten bei Patienten mit sekundären Osteoporoseformen oder Männern mit primärer Osteoporose wird aus den Ergebnissen prospektiver Kohortenstudien und von nested-case-control-studies

ermittelt. Retrospektive Kohortenstudien werden dann einbezogen, wenn keine prospektiven Kohortenstudien identifiziert werden können. Dabei muss 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. Wird in Teilziel 1a oder 1b für eine weitere Knochendichtemessmethode gezeigt, dass hierüber identifizierte Personen einen Nutzen aus einer Therapie haben, werden auch Studien eingeschlossen, 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 ist 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 (EMA) 2006 [65] zur Untersuchung medikamentöser Interventionen bei primärer Osteoporose als angebracht beschrieben, um Daten hinsichtlich Frakturen und Sicherheit zu erheben. Zur Untersuchung von Teilziel 4 werden Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 1 Jahr herangezogen. Die EMA-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 werden alle Studien einbezogen, die

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

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 nichtkaukasischer 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 nachgewiesene 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 nichtkaukasischer 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 nichtkaukasischer 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 oder zur Vorhersage des Frakturrisikos (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	Beobachtungsdauer der prospektiven Kohortenstudien mindestens 2 Jahre
V6	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
V7	Die Ergebnisse für den Anteil der kaukasischen Studienpopulation müssen extrahierbar sein (bzw. der Anteil von 20 % Personen nichtkaukasischer Ethnizität der Studienpopulation wird nicht überschritten).

Einschlusskriterien Teilziel 4	
SO1	Erwachsene Personen, männlich oder weiblich, mit sekundärer Osteoporose wie in Abschnitt 4.1.1 spezifiziert oder Männer mit primärer 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 nichtkaukasischer 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- [66], STARD- [67], TREND- [68] oder STROBE-Statements [69] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> – AMED – BIOSIS – CCMed – CINAHL – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) – EMBASE – Gerolit – Heclinet – MEDIKAT (nur relevant für Teilziel 3) – MEDLINE – NHS EED – PsycInfo (nur relevant für Teilziel 1) – Psynex (nur relevant für Teilziel 1) – SciSearch – Social SciSearch (nur relevant für Teilziel 1) – SOMED – Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Journal@Ovid Full Text, Karger, Kluwer, Krause, Springer, Thieme
Hersteller	– Ggf. Hersteller von apparativen Kochendichtemessgeräte
Unterlagen des G-BA	– Alle Unterlagen aus den Stellungnahmen an den G-BA werden zur Identifizierung relevanter Literatur berücksichtigt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> – Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Dokumente mittels Suche in EMBASE, MEDLINE, Cochrane-Datenbanken (CDSR, CMR [ehemals CDMS], DARE, HTA Database) und Karlsruher Virtueller Katalog (KvK). – Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/Fachgesellschaften – Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch eingeschätzt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

Ergebnisse zu Frakturereignissen werden nicht dargestellt, wenn sie auf weniger als 70 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten basieren bzw. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. Dieses Vorgehen wird auch angewendet, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 % ist. Schulz et al. beispielsweise betrachten bereits Ausfallraten größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig [70].

4.4.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage bzw. die spezifische Fragestellung es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere für Studien unterschiedlicher Ergebnissicherheit geplant (siehe Abschnitt 4.3).

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen (Teilziele 1 und 2):

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

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. 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. Köln: G-BA; 2007.
2. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000; 17(1): 1-45.
3. 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; Vol 843).
4. Dachverband Osteologie e.V. 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.
5. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. Osteoporosis Int 1994; 4 Suppl 1: 7-13.
6. Earnshaw SA, Hosking DJ. Clinical usefulness of risk factors for osteoporosis. Ann Rheum Dis 1996; 55(6): 338-339.
7. 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.
8. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. Endocr Rev 1995; 16(1): 87-116.
9. 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.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Osteoporosis. Edinburgh: SIGN; 2003. (URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign71.pdf>)
11. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2002; 77(5): 453-468.
12. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: A review of the recent evidence. Endocr Pract 2006; 12(4): 436-445.
13. Marcus R. Clinical review 76: The nature of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(1): 1-5.
14. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis Int 2005; 16(6): 581-589.

15. 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.
16. 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. *Osteoporosis Int* 2004; 15(7): 567-574.
17. 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). *Osteoporosis Int* 2003; 14(11): 895-904.
18. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2004; 15(1): 38-42.
19. 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.
20. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporosis Int* 2004; 15(2): 113-119.
21. Scheidt-Nave C. Die Sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2001; 44: 41-51.
22. 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.
23. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359(9321): 1929-1936.
24. 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.
25. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: Scientific review. *JAMA* 2002; 288(15): 1889-1897.
26. 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.
27. Kraenzlin M, Meier C. Aktuelle Aspekte zu Diagnostik und Therapie der Osteoporose: Ihre Bedeutung für die Vermeidung von Frakturen bei postmenopausalen Frauen. *Schweizer Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 2006; 18(6): 315-320.

28. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10 Suppl): S1-S34.
29. Gluer 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.
30. Coster A, Haberkamp M, Allolio B. [Incidence of femoral neck fractures in the German Federal Republic in comparison to other countries]. *Soz Präventivmed* 1994; 39(5): 287-292.
31. 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.
32. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17(4): 716-724.
33. Hadji P, Bock K, Wüster C, Emons G, Gottschalk M, Schulz KD. Osteodensitometrie: Quo vadis? *Reproduktionsmedizin* 2001; 17(5): 261-270.
34. Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporosis Int* 2004; 15(11): 847-854.
35. Felsenberg D, Gowin W. Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologe* 1999; 39(3): 186-193.
36. Torgerson DJ, Reid DM. Osteoporosis prevention through screening: Will it be cost effective? *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7(3): 603-622.
37. Prevrhal S. Absorptiometrie. *Radiologe* 2006; 46(10): 847-860.
38. Institute for Clinical Systems Improvement. Densitometry as a diagnostic tool for the identification and treatment of osteoporosis in women. Bloomington (MN): ICSI; 2000.
39. 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.
40. 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.
41. Prevrhal S, Genant HK. Quantitative Computertomographie. *Radiologe* 1999; 39(3): 194-202.

42. 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.
43. 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. *Osteoporosis Int* 2005; 16(5): 541-551.
44. 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. *Osteoporosis Int* 2001; 12(11): 961-969.
45. Barkmann R, Glüer CC. Quantitativer Ultraschall. *Radiologe* 2006; 46(10): 861-869.
46. Dachverband Osteologie e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Würzburg: DVO; 2006.
47. Procter & Gamble Pharmaceuticals / Sanofi-Aventis. Actonel® einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
48. Lilly. Forsteo®: 20 µg/80 µl, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
49. Novartis Pharma. Aclasta® 5 mg Infusionslösung. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
50. Philipps B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, Haynes B et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence [online]. Letztes Update May 2001 [Zugriff am: 30 July 2007];
gelesen unter: <http://www.cebm.net>.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Reid IR. Time to end steroid-induced fractures. *Arch Dermatol* 2001; 137(4): 493-494.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose: Auftrag D07-01. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Amendment 1. Köln: IQWiG; 2008.
57. 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.
58. Morton DJ, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL, Schneider DL. Bone mineral density in postmenopausal Caucasian, Filipina and Hispanic women. *Int J Epidemiol* 2003; 32(1): 150-156.
59. Genant HK. Interpretation of bone densitometry. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64(6 Suppl): 20S-25S.
60. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(5): 662-672.
61. 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.
62. 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.
63. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
64. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. *Nuklearmedizin* 1989; 28: 255-260.
65. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medical products in the treatment of primary osteoporosis. London: EMEA; 2006.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. PLOS Medicine 2007; 4(10): 1623-1627.

70. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.