

Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag D07-01
Version 1.0
Stand: 09.12.2009

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

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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung der Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Kurzfassung

Fragestellung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des Patientennutzens aus 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 sollten Studien an erwachsenen Personen beiderlei Geschlechts ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen herangezogen werden. 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 sollten randomisierte klinische Studien (RCT) herangezogen werden. Wären keine RCT auffindbar gewesen, hätten gegebenenfalls eindeutig prospektiv geplante nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien (CCT) 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 Nutznachweis 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 RCT 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 (EMA) 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 Nutznachweis 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 RCT als auch CCT (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 war anhand von Querschnitts-

studien zu beantworten, 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 von 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 Juni 2008. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, Health Technology Assessment [HTA]-Berichte) durchsucht.

Ergebnisse

Teilziel 1 (Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose)

Mangels Studien zur Untersuchung der Fragestellung in Teilziel 1a kann keine direkte Aussage für den Nutzen oder Schaden einer Versorgungsstrategie mit Knochendichtemessung abgeleitet werden.

Für Teilziel 1b wurden 10 Interventionsstudien identifiziert. Bis auf eine dieser Studien, die ein Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo untersuchte, verglichen die Studien jeweils ein Arzneimittel mit Placebo (Alendronat, Risedronat, Strontium Ranelat, Fluorid, Kalzitinin, Raloxifen). Aus diesen 9 Studien wurden insgesamt 19 732 Frauen und Männer in der vorliegenden Bewertung einbezogen, wobei es deutlich mehr Frauen als Männer waren. In 7 der 9 Studien wurde zur Diagnosestellung der Goldstandard DXA eingesetzt, in jeweils einer Studie die Dual-Photon Absorptiometry (DPA) bzw. die Single-Photon-Absorptiometry (SPA).

- Zusammenfassend liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung vor, für Frauen ab 65 Jahren und 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 und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien keine Daten für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv beschrieben.
- Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum Nachteil von Raloxifen ein Hinweis darauf, dass thromboembolische Ereignisse 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 Referenz einsetzten.

Für die Untersuchung der Testgüte wurden insgesamt 67 Studien identifiziert. Diese Studien untersuchten im Vergleich zum Goldstandard quantitative Ultraschallverfahren, Risikoscores und vereinzelt Verfahren, die im Folgenden unter „sonstige Verfahren“ gefasst wurden (siehe unten). 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 33 Studien wurden quantitative Ultraschallverfahren, in 28 Studien wurden 19 verschiedene Risikoscores und in 16 Studien „sonstige Verfahren“ untersucht. Unter „sonstige Verfahren“ wurden solche Verfahren subsumiert, für die weniger als 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], RA des Kiefers + Osteoporosis Index of Risk [OSIRIS]). Die Studien waren für jede der Indexgruppen sehr heterogen. Diese Heterogenität lag jeweils 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 und auch 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 auf die unteren Grenzen der einseitigen Konfidenzintervalle von Sensitivität und Spezifität, die jeweils einen Wert von mindestens 85 % haben mussten. Da die Mindestanforderung nicht erfüllt ist, 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 11 Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturen identifiziert. Sieben dieser Studien untersuchten patientenrelevante Zielgrößen und 4 Studien ausschließlich radiologisch nachweisbare Wirbelkörperfrakturen. Drei der Studien zu patientenrelevanten Zielgrößen untersuchten Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose untersuchten und 4 Studien bezogen sich auf gemischtgeschlechtliche Populationen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose.

Drei 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 Verblindung der Männer gegenüber ihrem Testergebnis. Die 3 Studien untersuchten zwischen 709 und 5995 selbstständig lebende Männer (mittleres Alter zwischen ca. 68 und 74 Jahren). Eine weitere Studie dokumentierte ausschließlich Daten zum Risiko von radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen. Zusammenfassend zeigten sich folgende Ergebnisse für die patienterlevanten 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 Männer. Alle Studien wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf. Drei 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 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 Frauen ab 65 Jahren 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 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 Zusammenhang nicht besteht.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xvii
Abbildungsverzeichnis	xxii
Abkürzungsverzeichnis	xxvii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	15
3 Projektablauf	17
4 Methoden	18
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	18
4.1.1 Population.....	18
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	21
4.1.3 Zielgrößen	22
4.1.4 Studientypen.....	23
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	25
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	25
4.2 Informationsbeschaffung	29
4.2.1 Literaturrecherche	29
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	30
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	31
4.2.4 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	31
4.3 Informationsbewertung	31
4.3.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	34
4.3.2 Nicht randomisierte kontrollierte Studien	36
4.3.3 Prospektive Kohortenstudien	36
4.3.4 Diagnostische Querschnittsstudien	39
4.3.5 Retrospektive Kohortenstudien und Nested-Case-Control-Studien.....	47
4.4 Informationssynthese und -analyse	47
4.4.1 Charakterisierung der Studien	47
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	48

4.4.3	Meta-Analyse	50
4.4.4	Sensitivitätsanalyse	51
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	52
4.4.6	Generierung von zusammenfassenden Aussagen bzw. Schlussfolgerungen ...	52
4.4.6.1	Teilziel 1 und 2: Nutzen / Schaden	52
4.4.6.2	Teilziel 3: Diagnostische Güte	52
4.4.6.3	Teilziel 4: Statistischer Zusammenhang	53
4.4.7	Linked Evidence.....	53
4.4.7.1	Generelles Konzept	53
4.4.7.2	Linked Evidence: Osteodensitometrie	55
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	56
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	56
5	Ergebnisse	58
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	58
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	58
5.2	Anfrage an Autoren.....	65
5.3	Teilziel 1: Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose.....	66
5.3.1	Teilziel 1a: Resultierender Studienpool zur Knochendichtemessung als Intervention	66
5.3.2	Teilziel 1b: Resultierender Studienpool der Therapiestudien	66
5.3.3	Charakteristika der bewerteten Therapiestudien	68
5.3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen	68
5.3.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	94
5.3.4	Ergebnisse zu den Therapiezielen	102
5.3.4.1	Klinisch manifeste Frakturen	102
5.3.4.2	Frakturen im Bereich der Hüfte	110
5.3.4.3	Radiusfrakturen	115
5.3.4.4	Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen.....	120
5.3.4.5	Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen und Schmerzen	124
5.3.4.6	Frakturassoziierte Mortalität	125
5.3.4.7	Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen	125
5.3.4.8	Unerwünschte Ereignisse und Gründe für den Studienabbruch.....	125
5.3.4.9	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Teilziel 1	144
5.4	Teilziel 2: Therapiemonitoring.....	150

5.4.1	Resultierender Studienpool zum Therapiemonitoring	150
5.5	Teilziel 3: Diagnostische Güte	151
5.5.1	Resultierender Studienpool zu quantitativen Ultraschallverfahren.....	151
5.5.2	Charakteristika der bewerteten Studien zu quantitativen Ultraschallmessungen.....	154
5.5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	154
5.5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	180
5.5.3	Ergebnisse zur Testgüte von quantitativen Ultraschallmessungen	186
5.5.3.1	Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose.....	186
5.5.3.2	Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose	187
5.5.3.3	Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose	193
5.5.3.4	Zusammenfassung der Studien zur Testgüte von quantitativen Ultraschallmessungen im Vergleich zur zentralen DXA	200
5.5.4	Resultierender Studienpool zu Risikoscores	202
5.5.5	Charakteristika der bewerteten Studien zu Risikoscores	204
5.5.5.1	Studiendesign und Studienpopulationen	204
5.5.5.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	230
5.5.6	Ergebnisse zur Testgüte von Risikoscores	236
5.5.6.1	Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose.....	236
5.5.6.2	Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose	237
5.5.6.3	Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose	253
5.5.6.4	Zusammenfassung der Studien zur diagnostischen Güte von Risikoscores im Vergleich zur zentralen DXA	255
5.5.7	Resultierender Studienpool zur diagnostischen Güte von „sonstigen Verfahren“	256
5.5.8	Charakteristika der bewerteten Studien zu „sonstigen Verfahren“	259
5.5.8.1	Studiendesign und Studienpopulationen	259
5.5.8.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	279
5.5.9	Ergebnisse zur Testgüte von „sonstigen Verfahren“	284
5.5.9.1	Periphere DXA	284
5.5.9.2	Radiografische Absorptiometrie (RA)	288
5.5.9.3	Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens	289
5.5.9.4	Single-Energy X-Ray Absorptiometry (SXA)	290
5.5.9.5	Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL)	291
5.5.9.6	Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR).....	293
5.5.9.7	Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score	294

5.5.9.8	Zusammenfassung der Studien zur diagnostischen Güte von „sonstigen Verfahren“ im Vergleich zur zentralen DXA.....	296
5.6	Teilziel 4: Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose und Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose.....	299
5.6.1	Resultierender Studienpool: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose.....	299
5.6.2	Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose.....	300
5.6.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	300
5.6.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	311
5.6.3	Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen	314
5.6.3.1	Klinisch manifeste Frakturen	314
5.6.3.2	Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen	325
5.6.3.3	Frakturassoziierte Schmerzen	325
5.6.3.4	Frakturassoziierte Mortalität	325
5.6.3.5	Gesamtmortalität	325
5.6.3.6	Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen	328
5.6.3.7	Zusammenfassung der Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose.....	328
5.6.4	Resultierender Studienpool: Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose.....	330
5.6.5	Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose	331
5.6.5.1	Studiendesign und Studienpopulationen	331
5.6.5.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	340
5.6.6	Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen	342
5.6.6.1	Klinisch manifeste Frakturen	342
5.6.6.2	Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen	342
5.6.6.3	Frakturassoziierte Schmerzen	342
5.6.6.4	Frakturassoziierte Mortalität	342

5.6.6.5	Gesamtmortalität	342
5.6.6.6	Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen	344
5.6.6.7	Zusammenfassung der Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose	344
5.7	Linked Evidence	346
5.8	Zusammenfassung	347
6	Diskussion	357
7	Fazit	375
8	Liste der eingeschlossenen Studien	376
8.1	Teilziel 1 (Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose)	376
8.2	Teilziel 2 (Therapiemonitoring)	378
8.3	Teilziel 3 (Stellenwert alternativer Verfahren im Vergleich zur DXA)	378
8.4	Teilziel 4 (Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose und Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose)	387
9	Literaturverzeichnis	390
Anhang A – Teilziel 3: Detaillierte Tabellen zu Studien zur diagnostischen Güte		413
Anhang B – Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität $\geq 85\%$, Spezifität $\geq 30\%$		526
Anhang C – Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose		532
Anhang D – Ergänzende Darstellung: Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen		535
Anhang E – Suchstrategien		574
Anhang F – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen		614
Anhang G – Liste der gescreenten systematischen Übersichten		747
Anhang H – QUADAS: Qualitätsbeurteilung von Diagnosestudien		758
Anhang I – In den eingeschlossenen Studien untersuchte Risikoscores bzw. Kriterienkataloge		759

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zum QUADAS und Modifikation für den vorliegenden Bericht	41
Tabelle 2: Ergänzte Fragen für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von diagnostischen Querschnittsstudien durch das IQWiG	44
Tabelle 3: Teilziel 1b: Studienpool der Therapiestudien	67
Tabelle 4: Teilziel 1b: Studiencharakteristika.....	74
Tabelle 5: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“	77
Tabelle 6: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien	80
Tabelle 7: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika.....	85
Tabelle 8: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention.....	91
Tabelle 9: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	95
Tabelle 10: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“	97
Tabelle 11: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“	99
Tabelle 12: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „Combined Pain Mobility Score“	101
Tabelle 13: Teilziel 1b: Klinisch manifeste Frakturen.....	106
Tabelle 14: Teilziel 1b: Hüftfrakturen	112
Tabelle 15: Teilziel 1b: Handgelenkfrakturen	117
Tabelle 16: Teilziel 1b: Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur	122
Tabelle 17: Teilziel 1b: Unerwünschte Ereignisse	129
Tabelle 18: Teilziel 1b: Gründe für Studienabbruch.....	140
Tabelle 19: Teilziel 1b: Zusammenfassung: Therapieeffekte mit endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial und Beleglage (Diagnosesicherung mit zentraler DXA)	148
Tabelle 20: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studienpool	152
Tabelle 21: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika	161
Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests	170

Tabelle 23: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials	182
Tabelle 24: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studienpool.....	202
Tabelle 25: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika	209
Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests.....	219
Tabelle 27: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials .	232
Tabelle 28: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studienpool	257
Tabelle 29: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika.....	266
Tabelle 30: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests	272
Tabelle 31: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials	281
Tabelle 32: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studienpool	299
Tabelle 33: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studiencharakteristika	303
Tabelle 34: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika.....	304
Tabelle 35: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte).....	308
Tabelle 36: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Probandenfluss....	310
Tabelle 37: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials	312
Tabelle 38: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – statistisch signifikante Ergebnisse bei klinisch manifesten Frakturen	316
Tabelle 39: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Angaben zu Frakturmessungen für die Erhebung des Frakturrisikos bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung.....	318
Tabelle 40: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten	319
Tabelle 41: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert	322
Tabelle 42: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Gesamtmortalitätsrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten.....	326

Tabelle 43: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Gesamt mortalitätsrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert.....	327
Tabelle 44: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Beleglage zum statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen	329
Tabelle 45: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studienpool ...	330
Tabelle 46: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika	333
Tabelle 47: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika.....	335
Tabelle 48: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte).....	338
Tabelle 49: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Probandenfluss	339
Tabelle 50: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials.....	341
Tabelle 51: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Gesamt mortalitätsrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert.....	343
Tabelle 52: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Beleglage zum statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen	345
Tabelle 53: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika.....	413
Tabelle 54: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests.....	424
Tabelle 55: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen	431
Tabelle 56: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Bewertung der Übertragbarkeit.....	434
Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte.....	436
Tabelle 58: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika.....	451
Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests	464

Tabelle 60: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen	472
Tabelle 61: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Bewertung der Übertragbarkeit	475
Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte	477
Tabelle 63: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika.....	500
Tabelle 64: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests ..	506
Tabelle 65: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen	512
Tabelle 66: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Bewertung der Übertragbarkeit...	515
Tabelle 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte	517
Tabelle 68: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Vergleich der DXA-Knochendichteausgangswerte von Personen mit gegenüber Personen ohne klinisch manifeste Frakturen	532
Tabelle 69: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (röntgenologisch nachgewiesen)	536
Tabelle 70: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: inzidente Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen)	541
Tabelle 71: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studienpool (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen).....	549
Tabelle 72: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studiencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen).....	550
Tabelle 73: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)	551
Tabelle 74: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte) (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)	552
Tabelle 75: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Probandenfluss (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen).....	553

Tabelle 76: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)	555
Tabelle 77: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert	556
Tabelle 78: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studienpool (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen).....	558
Tabelle 79: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika(radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen).....	561
Tabelle 80: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)	563
Tabelle 81: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)(radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)	566
Tabelle 82: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Probandenfluss (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen).....	567
Tabelle 83: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)	569
Tabelle 84: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten	572
Tabelle 85: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert	573

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Direkte Evidenz versus „Linked Evidence“. Übersetzt nach: [98].....	54
Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 1a und 1b, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	61
Abbildung 3: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 2, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	62
Abbildung 4: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 3, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	63
Abbildung 5: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 4, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	64
Abbildung 6: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, alle klinischen Frakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse stratifiziert nach Ausgangsknochendichte	109
Abbildung 7: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, klinisch manifeste Frakturen (36-54 Monate).....	109
Abbildung 8: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, klinisch manifeste Frakturen (24-48 Monate).....	109
Abbildung 9: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Hüftfrakturen (36-54 Monate) (RR).....	114
Abbildung 10: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Hüftfrakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse nach Ausgangsknochendichte	114
Abbildung 11: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Handgelenkfrakturen (36-54 Monate). ..	119
Abbildung 12: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Handgelenkfrakturen, Interaktionstest FIT: Subgruppenanalyse nach Ausgangsknochendichte	119
Abbildung 13: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Bauchschmerzen (30-54 Monate).....	138
Abbildung 14: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, Schmerzen der unteren Extremität (24-36 Monate).....	138
Abbildung 15: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (30-54 Monate)	144
Abbildung 16: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	186
Abbildung 17: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$), Teil 1	188

Abbildung 18: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$), Teil 2	189
Abbildung 19: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)	191
Abbildung 20: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: BMD < 25. Perzentil).....	192
Abbildung 21: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	193
Abbildung 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Zustand nach Organtransplantation) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)	194
Abbildung 23: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Hämodialysetherapie) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	195
Abbildung 24: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Hämodialysetherapie) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)	195
Abbildung 25: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (rheumatische Erkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	196
Abbildung 26: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	197
Abbildung 27: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,5$)	197
Abbildung 28: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,5$)	198

Abbildung 29: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $Z \leq -1,0$)	198
Abbildung 30: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Mukoviszidose) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	199
Abbildung 31: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (verschiedene Grunderkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	199
Abbildung 32: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	237
Abbildung 33: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$), Teil 1	238
Abbildung 34: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$), Teil 2	239
Abbildung 35: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,0$), Teil 1	246
Abbildung 36: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,0$), Teil 2	247
Abbildung 37: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)	252
Abbildung 38: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	254
Abbildung 39: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)	254

Abbildung 40: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $Z \leq -1,0$)	254
Abbildung 41: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	284
Abbildung 42: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	286
Abbildung 43: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)	287
Abbildung 44: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Risikogruppen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,5$)	287
Abbildung 45: Teilziel 3: Indextest: Radiografische Absorptiometrie – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	288
Abbildung 46: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	289
Abbildung 47: Teilziel 3: Indextest: SXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	290
Abbildung 48: Teilziel 3: Indextest: DXL – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	291
Abbildung 49: Teilziel 3: Indextest: DXR – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	293
Abbildung 50: Teilziel 3: Indextest: DXR – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)	294
Abbildung 51: Teilziel 3: Indextest: Quantitativer Ultraschall + SCORE – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	295

Abbildung 52: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)	295
Abbildung 53: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: SCORE	527
Abbildung 54: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OST	528
Abbildung 55: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: ORAI	528
Abbildung 56: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: MScore	529
Abbildung 57: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Mscore _{Alter-Gewicht}	529
Abbildung 58: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: MORES	529
Abbildung 59: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Gewichtskriterium	529
Abbildung 60: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OPERA	530
Abbildung 61: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OSIRIS	530
Abbildung 62: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: SOFSURF	530
Abbildung 63: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: CRF (PPL-BMD)	531
Abbildung 64: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Kriterien nach Lems & Dijkman, 1998	531
Abbildung 65: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: ORACLE	531
Abbildung 66: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (30-54 Monate)	548
Abbildung 67: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (36-48 Monate)	548

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
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
EPIDOS	Epidémiologie de l'Ostéoporose
EPOS	European Prospective Osteoporosis Study
EstBMD	Estimated bone mineral density (geschätzte Knochendichte)
EVOS	European Vertebral Osteoporosis Study

Abkürzung	Bedeutung
FIRST	Fracture International Run-in for Strontium ranelate Trial
FIT	Fracture Intervention Trial
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Health (ABC)	Health, Aging, and Body Composition Study
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus
HR	Hazard Risk
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
OPERA	Osteoporosis Prescreening Risk Assessment
OPRA	Osteoporosis Population-based Risk Assessment
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

Abkürzung	Bedeutung
OSTPRE	Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study
pDXA	Periphere Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
PIOS	The Pymont Interdisciplinary Osteoporosis Study
PTH	Parathormon
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
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 $\leq -2,5$ 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 Darm-erkrankungen, 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 osteoporoseassoziiierter 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 Bagateltraumata, 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 ≥ 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 Wirbelkörperfrakturen 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 Absorptiometrie (DXL), die Digital X-Ray Radiogrammetrie (DXR) [5] und die radiografische Absorptiometrie (RA) [36]. Mit radioaktiven Strahlenquellen arbeitende Verfahren wie die Single-Photon-Absorptiometrie (SPA) und die Dual-Photon Absorptiometrie (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 Konturfundungsprogramm 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 spongiosen 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 (50 μSv 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 I.

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 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 Interventionen, 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 Knochenbaus 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

Raloxifen gehört zu den selektiven Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM). An den Knochen entfaltet Raloxifen, vermittelt über Östrogenrezeptoren, eine antiresorptive Wirkung, allerdings nicht so stark wie Östrogen oder Bisphosphonate. Weiterhin wurde eine Schutzwirkung vor östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs beobachtet. Auf die weiblichen Genitalorgane hingegen wurden keine Wirkungen (im Sinne von Blutungen, Endometriumhyperplasie oder Tumoren) registriert [60]. Raloxifen wird oral eingenommen. An unerwünschten Wirkungen 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 [61].

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 [62,63].

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) [64]: 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 [64,65].

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) [66,67].

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 [68] sowie Teriparatid [69] zur Verfügung.

Nahrungsergänzungstoff – Ipriflavon

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 [70], sondern gilt als Nahrungsergänzungstoff. Diese müssen kein Zulassungsverfahren durchlaufen und sind frei verkäuflich.

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 B¹).

¹ Die Bewertung der Evidenz und die Graduierung von Empfehlungen in der DVO-Leitlinie orientieren sich an den Oxford-Kriterien [71]. 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].

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 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 [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 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 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 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 [72,73], andererseits auf den Ergebnissen von randomisierten kontrollierten Therapiestudien, die Verringerungen von Frakturraten bereits bei Patienten mit nur mäßig erniedrigten Knochendichtewerten belegen [74,75]. 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

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 Vorberichts 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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

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 [76,77]. Der beobachtete Unterschied zwischen asiatischen und kaukasischen Populationen ist allerdings nach Adjustierung für multiple Osteoporosefaktoren nicht mehr nachweisbar [76]. 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 $\leq -2,5$) 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.

Teilziel 1b

Für den Nutznachweis 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. 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 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 [3,13,78,79] 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 erythematosus, 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 kauka-

sischen Teilpopulation separat berichtet wurden oder wenn der Anteil der nicht kaukasischen Population 20 % nicht überschritt.

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 Nutznachweis 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 Nutznachweis 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 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 [80].

- 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 D), 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 [21,81].

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 (RCT) 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 Ergebnis-

unsicherheit behaftet sind. Dies gilt auch für die Bewertung von diagnostischen Interventionen [2,82]. 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 (EMA) 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 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 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 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 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- [83], STARD- [84], TREND- [85] oder STROBE-Statements [86] 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)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich mit Recherchedatum in Anhang E. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

- Die Erstrecherche für die Teilziele 1, 3, 4 wurde für den Zeitraum von 1990 bis Juli bis September 2007 und für Teilziel 2 von 1990 bis Dezember 2007 durchgeführt. Die Nachrecherche erfolgte für alle Teilziele im Mai / Juni 2008. Da sich in der Erstrecherche für wenige Datenbanken herausstellte, dass diese nicht relevant sind, wurden sie entsprechend in der Nachrecherche nicht mehr durchsucht. Diese Datenbanken sind in Anhang E gekennzeichnet. Eine weitere Nachrecherche ist vor Fertigstellung des Abschlussberichts geplant. 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 E). Zusätzlich wurde eine Suche im Karlsruher Virtuellen Katalog (KvK) vorgenommen, die allerdings nicht dokumentiert ist.

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 ihrer Vollpublikation auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Vollpublikationen

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 können in die Nutzenbewertung einfließen.

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 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) [87] 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 (RCT)

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 Prospektive Kohortenstudien

Prospektive 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. 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 [88]) 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 [87] in einer für den vorliegenden Bericht modifizierten Form verwendet. Das original QUADAS-Instrument besteht aus 14 Items (siehe Anhang H). 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 Studienabbruchern. 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 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 <i>(Kursiv: nicht relevante Items für die vorliegende Bewertung)</i>	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	<i>Kann der Referenzstandard das Zielkriterium richtig abbilden / klassifizieren?</i>	<i>Bias (Verzerrung)</i>	<i>Nein</i>	<i>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.</i>
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	<i>Wurde die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl der Stichprobe mit einem diagnostischen Referenzstandard verifiziert?</i>	<i>Bias (Verzerrung)</i>	<i>Nein</i>	<i>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).</i>

(Fortsetzung)

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

Nr.	QUADAS-Item (deutsche Übersetzung) ^a <i>(Kursiv: nicht relevante Items für die vorliegende Bewertung)</i>	Kategorie gemäß QUADAS (gemäß IQWiG)	Wird im Vorbericht dargestellt ^b	Begründung für „Nein“
6	<i>Haben alle Patienten den Referenzstandard erhalten, unabhängig von dem Ergebnis des Indextests?</i>	Bias (Verzerrung)	Nein	<i>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)</i>
7	<i>War der Referenzstandard unabhängig vom zu bewertenden Diagnoseverfahren (d. h. der Indextest war nicht Teil des Referenzstandards)?</i>	Bias (Verzerrung)	Nein	<i>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.</i>
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	<i>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.</i>
11	Wurden die Ergebnisse des Referenztests ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextests interpretiert?	Bias (Verzerrung)	(Verzerrungspotenzial unter „Verblindung“) (Nein für automatisierte, apparative Messungen)	

(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	-
14	Wurden Studienabbrecher beschrieben?	Bias (Verzerrung)	(Verzerrungspotenzial unter „Fehlende Werte“)	

a: Englische Originalfragen finden sich in Anhang H.

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, dienen zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

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

Frage	Wird im Vorbericht 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. [87] 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 prospektiven 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 [87]. 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 [89,90]. Die Untersuchung eines Trennwertes 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.

- 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 RCT vorgegangen. Zudem wurde bei Studien, die Risikoscores bzw. Kriterienkataloge (Indextest) mit dem Goldstandard (ggf. Referenzstandard) verglichen, unter diesem Punkt erfasst, ob die berichteten Gütekriterien aus einer von der Entwicklung des Instruments unabhängigen Kohorte stammten. War dies nicht der Fall (d. h. wurden die Gütekriterien aus der Entwicklungskohorte ermittelt), so wurde dies mit „nein“ bewertet und mit einer entsprechenden Fußnote erläutert. In diesem Fall wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Ergebnisse aus Entwicklungskohorten, auch wenn dies nicht immer explizit benannt ist, wurden ausschließlich deskriptiv dargestellt und nur vorsichtig interpretiert. Gab es zusätzlich eine Validierungskohorte, dann wurden nur diese Daten dargestellt und berücksichtigt.
 - 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 Geräten bzw. Herstellern notwendig. Fehlten für beide Tests diese Angaben in Gänze oder waren sie für ein Verfahren unvollständig, blieb die Replizierbarkeit „unklar“. In einer Fußnote wurde entsprechend 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.

4.3.5 Retrospektive Kohortenstudien und Nested-Case-Control-Studien

Auf eine Beschreibung der Qualitätsbewertung wird verzichtet, da für die vorliegende Nutzenbewertung weder relevante retrospektive Kohortenstudien noch Nested-Case-Control-Studien eingeschlossen wurden. Es wurden ausschließlich Nested-Case-Control-Auswertungen aufgefunden, für die aus denselben Studien auch Auswertungen aus prospektiven Kohorten vorlagen. Krankheitsbilder, für die retrospektive Kohortenstudien aufgefunden wurden, wurden auch in prospektiven Kohortenstudien untersucht.

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 Therapie-

studien 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 [91]. 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 Therapiestudien (Teilziel 1b) 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 Therapiestudien 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 [92]), 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 [93], die sich auf Jaeschke et al. [94] 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. Sofern Gruppenvergleiche in den Publikationen nicht berichtet waren, wurden diese – sofern möglich – nachträglich selbst berechnet.

In prospektiven 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.

Da in den Publikationen zu den Therapiestudien 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 Petos Odds Ratio eingesetzt.

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 dann 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 (Chi²-Test bzw. exakter Test nach Chan) [95]. 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 [95]. 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 [96] ist für RCT 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 [96] des IQWiG formulierten Voraussetzungen für die Ableitung eines Nutzenbelegs aus der Untersuchung von RCT und an GRADE [97] angelehnt. Die Voraussetzungen wurden folgendermaßen definiert: Für mindestens 2 Studien (impliziert voneinander unabhängige Kohorten) lagen konsistente, statistisch signifikante Ergebnisse mit jeweils niedrigem Verzerrungspotenzial vor² 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 gestellt². 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 [2,82]. 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, 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

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.

einer Erkrankung gibt [98,99]. 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 Nichtbehandlung 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 ermittelt 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) [2,82] 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.

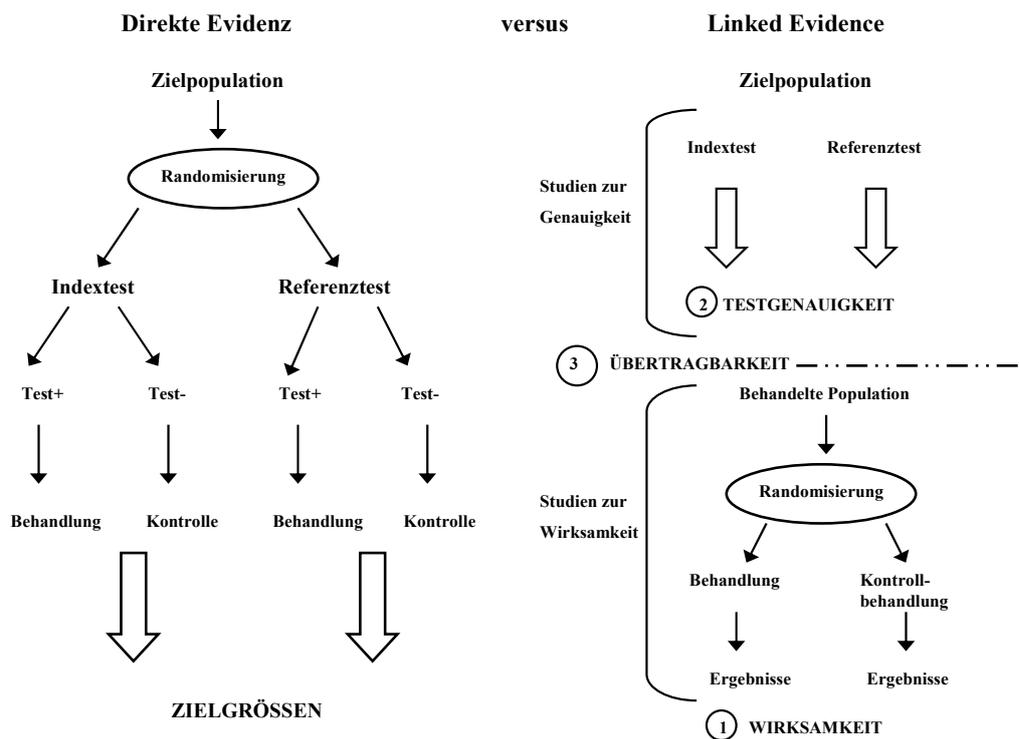


Abbildung 1: Direkte Evidenz versus „Linked Evidence“. Übersetzt nach: [98]

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 Nutzensaussage, 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) [100] 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 [77]. 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.

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 für jedes Teilziel die Recherche in den bibliografischen Datenbanken und das Screening der hieraus resultierenden Treffer getrennt voneinander durchgeführt wurden, wird 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“.

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 F 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 5526 Referenzen (Erstrecherche: 4378, Nachrecherche: 1148). 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 5749 Referenzen bereit.

Für Teilziel 1a wurden aus den Treffern anhand von Titel und Zusammenfassung („1. Screening“), sofern Letztere vorlag, 5744 Zitate als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 4374, Nachrecherche: 1147, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Nach Durchsicht der verbliebenen 5 Vollpublikationen im 2. Screening erfüllten keine Publikationen die Ein- und Ausschlusskriterien, sodass für die Untersuchung dieser Fragestellung keine Studien identifiziert wurden.

Für Teilziel 1b wurden im 1. Screening 5076 Treffer als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 3768, Nachrecherche: 1091, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 217). Nach Durchsicht der verbliebenen Vollpublikationen im 2. Screening wurden insgesamt 20 Publikationen herausgearbeitet, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Diese konnten 10 RCT 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 1104 Treffer zur Verfügung (Erstrecherche: 780, Nachrecherche: 101, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Im 1. Schritt der Studiauswahl wurden insgesamt 1056 Treffer als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 737, Nachrecherche: 96, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Keine der für den 2. Schritt der Studiauswahl verbliebenen Vollpublikationen erfüllte die Selektionskriterien, sodass auch 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 2302 Treffer (Erstrecherche: 1749, Nachrecherche: 330, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Im 1. Schritt der Studiauswahl wurden von diesen 1828 Treffer als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 1318, Nachrecherche: 301, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 209). Von den 474 gesichteten Vollpublikationen erfüllten insgesamt 411 Referenzen nicht die Selektionskriterien, sodass 63 Publikationen übrig blieben. Insgesamt wurden 7 Publikationen über Handsuche und 2 Publikationen aus dem Abgleich mit Literaturverzeichnissen relevanter Sekundärpublikationen identifiziert, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Aus den verschiedenen Suchschritten gingen somit 72 Publikationen in die Bewertung ein. Diese Publikationen konnten 67 Studien zugeordnet werden.

Teilziel 4

Für den 1. Schritt der Studiauswahl für Teilziel 4 standen 2921 Treffer zur Verfügung (Erstrecherche: 2176, Nachrecherche: 522, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 223). Insgesamt wurden hiervon im 1. Schritt der Studiauswahl 2718 Zitate als „sicher nicht relevant“ ausgeschlossen (Erstrecherche: 2014, Nachrecherche: 494, Referenzlisten der Stellungnahmen an den G-BA: 210). Aus den verbleibenden Vollpublikationen erfüllten 19 Publikationen die Ein- und Ausschlusskriterien. Ergänzt wurden diese um 4 Zitate, die über Handsuche, und einen Treffer der über Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpubli-

kationen identifiziert wurden. Somit gingen 24 Publikationen in die Bewertung ein, die 11 Studien zugeordnet werden konnten.

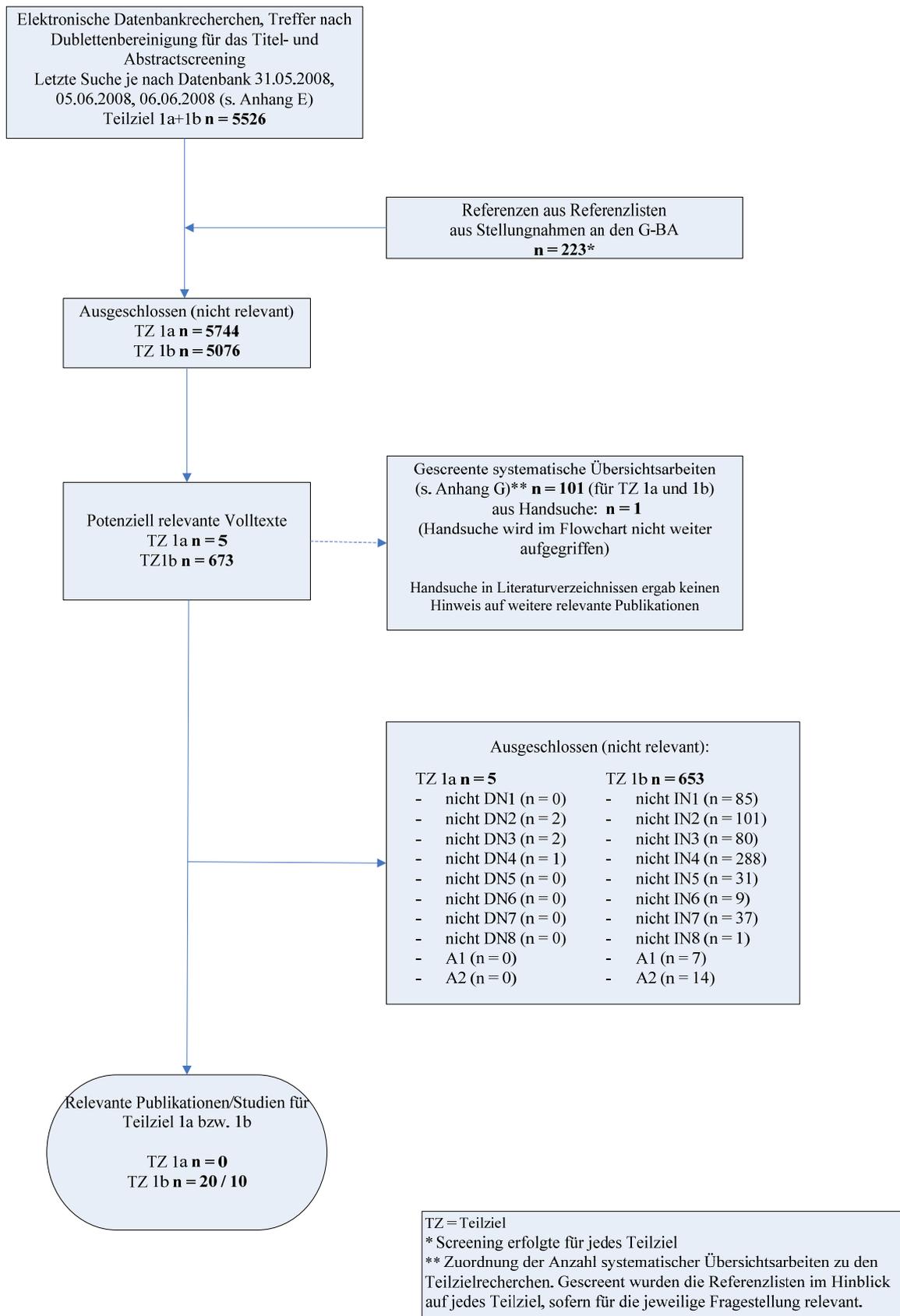


Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 1a und 1b, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

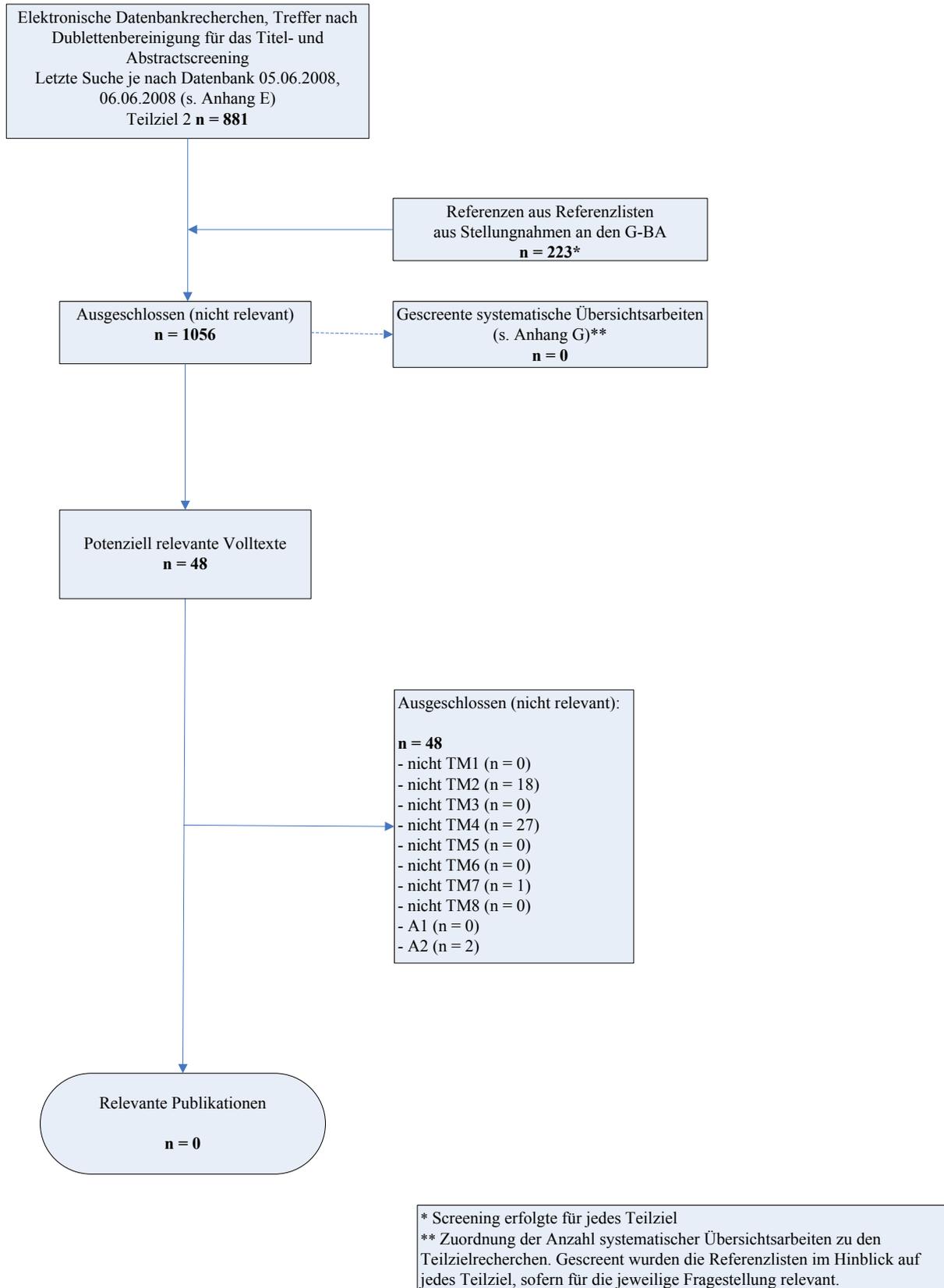


Abbildung 3: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 2, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

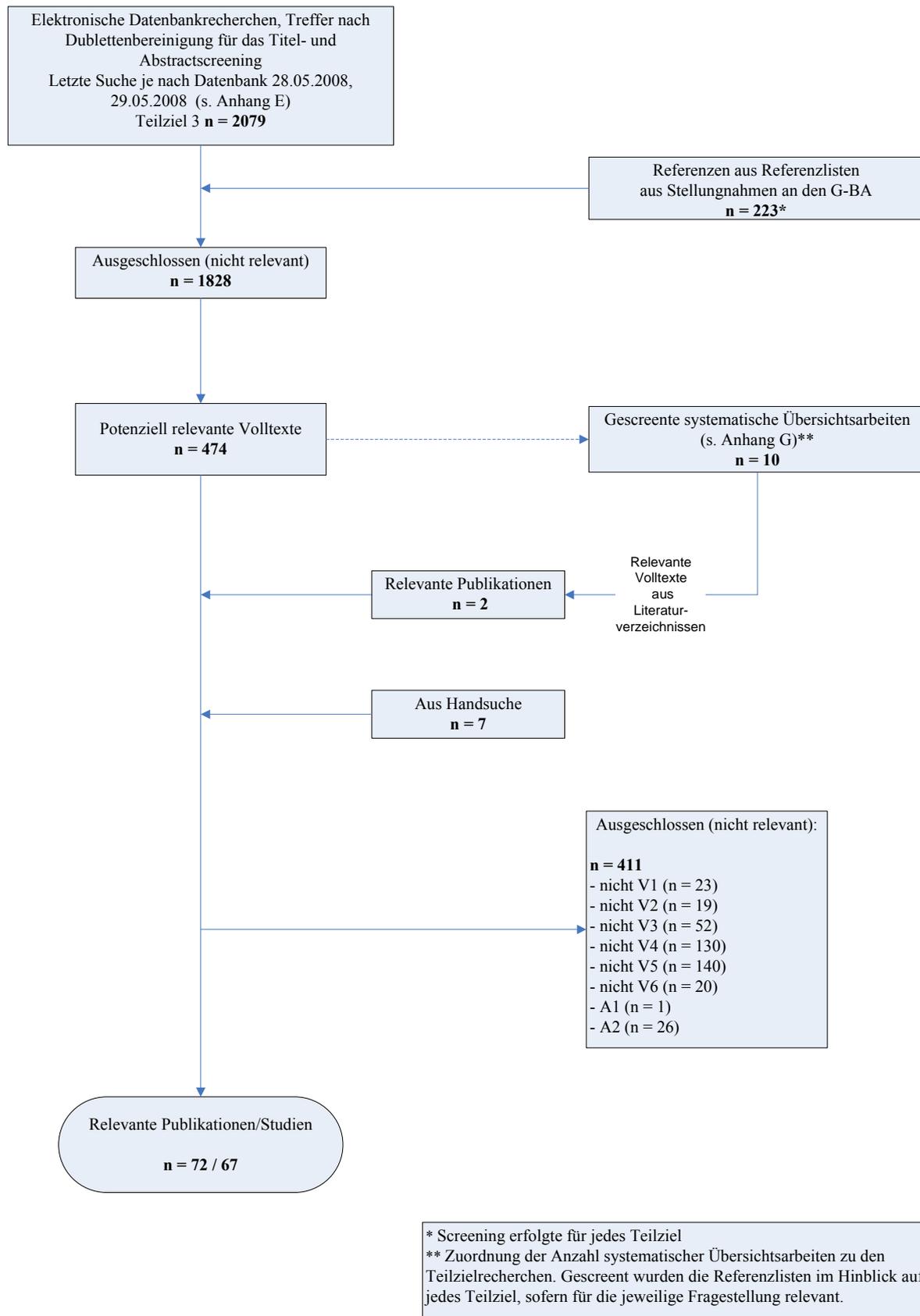


Abbildung 4: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 3, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

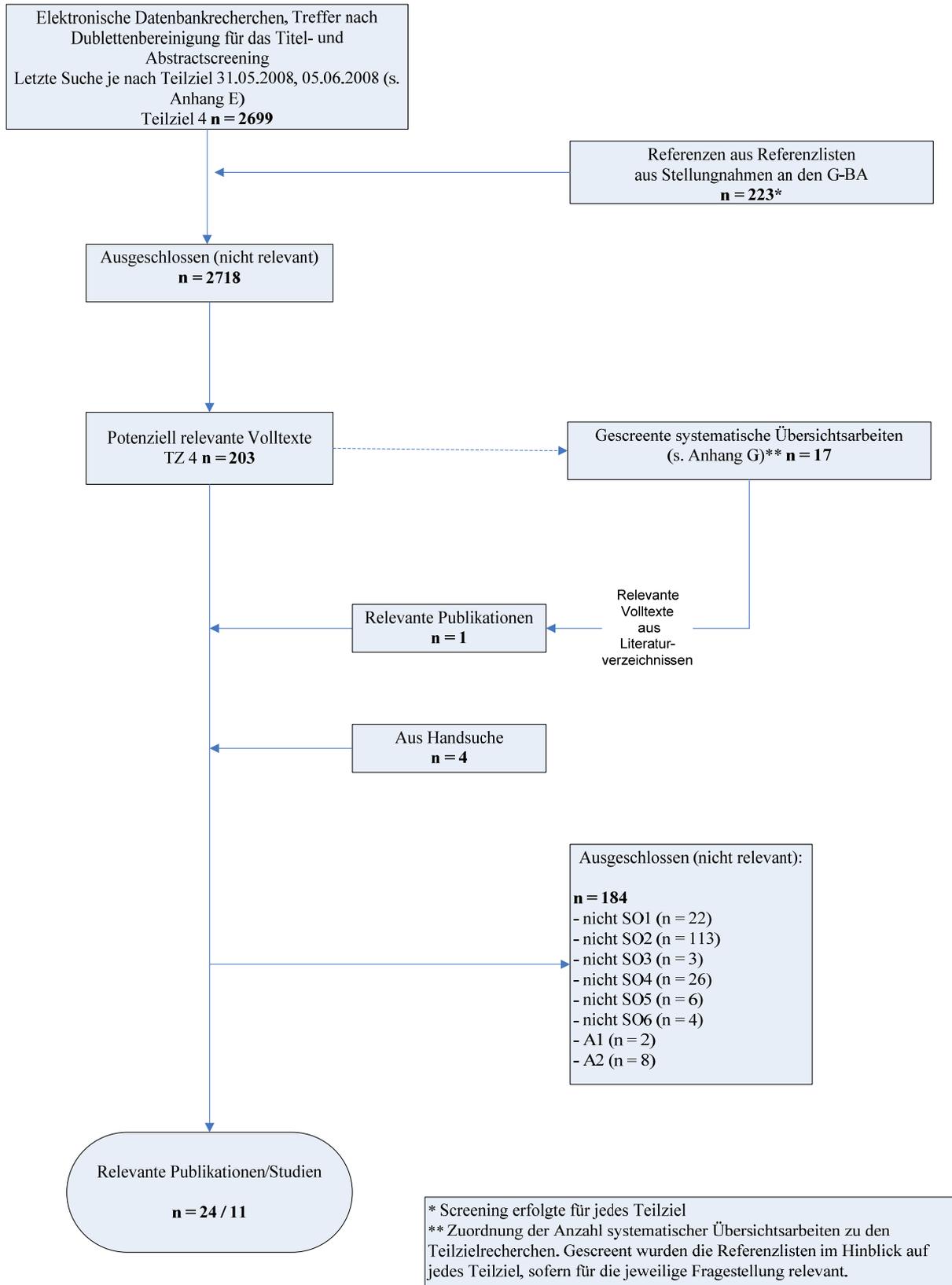


Abbildung 5: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening zu Teilziel 4, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

5.2 Anfrage an Autoren

Insgesamt wurden 3 Autorenanfragen gestellt.

Die Relevanz einer Publikation für Teilziel 1a, die über die systematische Literaturrecherche identifiziert wurde [101] konnte aufgrund der beschriebenen Daten nicht eindeutig geklärt werden. Auf die Anfrage an den Autor, übersendete dieser eine weitere Publikation [102] 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 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.

Für zunächst als 2 Studien eingeschlossene Publikationen (Teilziel 3 [103] und Teilziel 4 [104,105]) konnte mittels einer Autorenanfrage geklärt werden, dass alle 3 Publikationen zu einer Studie gehören.

5.3 Teilziel 1: Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose

5.3.1 Teilziel 1a: Resultierender Studienpool zur Knochendichtemessung als Intervention

Durch die systematische Literaturrecherche wurden keine direkten Vergleichsstudien identifiziert, die eine Strategie mit Messung der Knochendichte, einschließlich der sich daraus ergebenden Behandlungskonsequenzen, mit einer Strategie ohne Messung der Knochendichte vergleichend untersuchten. Daher kann keine Aussage für den Nutzen oder Schaden einer Versorgungsstrategie mit Knochendichtemessung abgeleitet werden.

5.3.2 Teilziel 1b: Resultierender Studienpool der Therapiestudien

Es wurden 10 Studien identifiziert, die die Wirksamkeit eines an eine niedrige Knochendichte geknüpften therapeutischen Ansatzes zur Reduktion des Frakturrisikos an den dort eingeschlossenen Patienten untersuchten. Diese Patienten sollten anhand ihrer verminderten Knochendichte diagnostiziert worden sein und bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine 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 konnten 7 Vergleichen zugeordnet werden: 6 dieser Vergleiche enthielten jeweils ein Arzneimittel (9 Studien, 18 Publikationen) und ein Vergleich (eine Studie, 2 Publikationen) enthielt ein Nahrungsergänzungsmittel. Die Studie zum Nahrungsergänzungsmittel wird jeweils am Ende der Tabellen und Texte dargestellt bzw. beschrieben.

Tabelle 3: Teilziel 1b: Studienpool der Therapiestudien

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Nutzenbewertung
Alendronat vs. Placebo			
Liberman 1995	Liberman et al. N Engl J Med 1995; 333(22): 1437-1443.	[106]	ja
	Meunier JP. Br J Rheumatol 1997; 36(Suppl 1): 15-19.	[107]	
FIT	Black et al. Osteoporosis Int 1993; 3(Suppl 3): S29-S39.	[108]	ja
	Cummings et al. JAMA 1998; 280(24): 2077-2082.	[109]	
	Quandt et al. Mayo Clin Proc. 2005; 80(3): 343-349.	[110]	
Risedronat vs. Placebo			
McClung 2001	McClung et al. N Engl J Med 2001; 344(5): 333-340.	[111]	ja
Strontium Ranelat vs. Placebo			
TROPOS	Meunier PJ et al. Osteoporosis Int 2003; 14(Suppl 3): S66-S76.	[112]	ja
	Reginster et al. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5): 2816-2822.	[113]	
Fluorid vs. Placebo			
Reginster 1998	Reginster et al. Ann Int Med 1998; 129(1): 1-8.	[114]	ja
Ringe 1998	Ringe JD et al. Osteoporosis Int 1998; 8(1): 47-52.	[115]	ja
Sebert 1995	Sebert et al. Osteoporosis Int 1995; 5(2): 108-114.	[116]	ja
Kalzitonin vs. Placebo			
Overgaard 1992	Overgaard et al. BMJ 1992; 305(6853): 556-561.	[117]	ja
Raloxifen vs. Placebo			
MORE	Ettinger et al. JAMA 1999; 282(7): 637-645.	[118]	ja
	Delmas et al. J Clinical Endocrinol Metab 2002; 87(8): 3609-3617.	[119]	
	Delmas et al. Bone 2003; 33(4): 522-532.	[120]	
	Johnell et al. J Fam Prac 2004; 53(10): 789-796.	[121]	
	Kanis et al. Bone 2003; 33(3): 293-300.	[122]	
	Siris et al. Osteoporosis Int 2002; 13(11): 907-913.	[123]	
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo			
Alexandersen 2001	Alexandersen et al. JAMA 2001; 285(11): 1482-1488.	[124]	ja
	Reginster et al. Calcif Tissue Int 1997; 61(Suppl 1): S28-S32.	[125]	
FIT = Fracture Intervention Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; TROPOS = Treatment of peripheral osteoporosis; vs. = versus			

5.3.3 Charakteristika der bewerteten Therapiestudien

5.3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 4 bis Tabelle 8 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.

5.3.3.1.1 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo

Die Anzahl der randomisierten Patienten lag zwischen 60 und 5445 (Median: 994; insgesamt: 19 732). Allerdings waren für den vorliegenden Bericht nicht immer die Ergebnisse der kompletten Studienpopulation relevant. So wurden Ergebnisse ausschließlich für Populationsanteile ohne Vorfrakturen extrahiert, sofern dies 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 6). 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

Alendronat vs. Placebo

Für diesen Vergleich wurden über die systematische Literaturrecherche 2 RCT (5 Publikationen) identifiziert (Lieberman 1995, FIT). Beide Studien wurden multizentrisch durchgeführt und schlossen postmenopausale Frauen ein. FIT bestand aus 2 sogenannten Substudien. In diesen wurden jeweils Frauen mit vorbestehenden vertebrealen Frakturen bzw. Frauen ohne solche Frakturen getrennt voneinander untersucht. In die vorliegende Nutzenbewertung geht gemäß den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts nur die letztgenannte Population ein. Insgesamt betrug die eingeschlossene Patientenzahl in den Studien 994 bzw. 4432 (insgesamt: 5426).

Bei FIT war die Behandlungsdauer laut Designpublikation [108] 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 $\leq -1,6$ 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. FIT lieferte Ergebnisse getrennter Analysen für Frauen ohne Vorfrakturen.

Die Interventionsgruppen erhielten entweder Dosen von 5, 10 oder 20 mg Alendronat (Lieberman 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 wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ein RCT (eine Publikation) identifiziert (McClung 2001). Diese multizentrische Studie umfasste 2 Studien-

populationen: 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. Die Behandlungsdauer betrug 36 Monate. Die Studie fand in Studienzentren Nordamerikas, Europas, Neuseelands und Australiens statt.

Relevante Ausschlussgründe, die über andere Knochenerkrankungen, Krebs oder knochenwirksame Medikamente hinausgehen, wurden in dieser Studie nicht definiert.

Die Teilnehmerinnen waren durchschnittlich 74 Jahre alt. Der Anteil von Probandinnen mit Vorfrakturen lag höher als 20 %, allerdings wurden die Ergebnisse stratifiziert nach Vorfrakturstatus analysiert.

Die Interventionsgruppen erhielten Tagesdosen Risedronat von 2,5 mg oder 5 mg. Begleitend erhielten alle Frauen 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 [112]. 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 gefähige, 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 vertebraalen 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 RCT (3 Publikationen) für die vorliegende Nutzenbewertung zur Verfügung (Reginster 1998, Ringe 1998, Sebert 1995). Sofern angegeben, wurden die Studien mono- oder bizenitrisch 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 7 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 vertebrealen Vorfrakturen an der Studienpopulation wurde bei allen Probandinnen mittels 2 verschiedener Methoden erhoben (Methode nach Kleerekoper bzw. Methode nach Melton, siehe Fußnoten in Tabelle 7). 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 wurde ein RCT (6 Publikationen) in den vorliegenden Bericht eingeschlossen (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial [MORE]). In dieser multizentrisch angelegten Studie wurden insgesamt 7705 postmenopausale Frauen mit Osteoporose randomisiert. Allerdings bezieht sich diese Angabe 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 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 in die vorliegende Bewertung ein. Die an den Studien beteiligten Zentren lagen in Europa (auch in Deutschland), in Nord- und Südamerika sowie Singapur.

Als Ausschlusskriterien für diese Studie wurden definiert: Knochenerkrankungen, vorangegangene Krebserkrankungen, Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Darüber hinaus wurde 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.

Die Frauen der für die vorliegende Bewertung relevanten Population wiesen keine Vorfrakturen auf.

Neben 60 mg Raloxifen erhielten alle Patientinnen zusätzlich Kalzium und Cholecalciferol.

5.3.3.1.2 Vergleich Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo

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.

Tabelle 4: Teilziel 1b: Studiencharakteristika

Studiename	Eingeschlossene Population	Zentren	Land / Setting, Rekrutierung	Behandlungsdauer	Relevante Zielkriterien ^{a, b}
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 Patienten ^f	36 Monate	inzidente Hüftfrakturen andere inzidente Frakturen 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 4: Teilziel 1b: Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Eingeschlossene Population	Zentren	Land / Setting, Rekrutierung	Behandlungsdauer	Relevante Zielkriterien ^{a, b}
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

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Teilziel 1b: Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Eingeschlossene Population	Zentren	Land / Setting, Rekrutierung	Behandlungsdauer	Relevante Zielkriterien ^{a, b}
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
CPMS = Combined Pain Mobility Score; FIT = Fracture Intervention Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; n. g. = nicht genannt; RCT = randomisiert kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)					

a: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3; als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck.

b: Fraktarendpunkte wurden so extrahiert wie in den Studien benannt.

c: Daten der Hauptpublikation entnommen (Cummings et al. 1998 [109]).

d: Daten der Studiendesignpublikation entnommen (Black et al. 1993 [108]).

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.

Tabelle 5: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“

Studiename	Als Einschlusskriterium verwendeter Befund	Messorte	Messverfahren (Gerät)	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision, Eichung
Alendronat vs. Placebo					
Liberman 1995	T-Score $\leq -2,5$	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 $\leq 0,68 \text{ g/cm}^2$ (= T-Score ≤ -2 zum Rekrutierungszeitraum bzw. T-Score $\leq -1,6$ 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.
Strontium Ranelat vs. Placebo					
TROPOS	BMD $\leq 0,60 \text{ g/cm}^2$ (= T-Score $\leq -2,5$)	Schenkelhals	DXA (Hologic; ohne weitere Spezifikation)	NHANES-III-Datensatz	Qualitätssicherungsprogramm mit seriellen Phantommessungen und täglichen Qualitätskontrollen.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“ (Fortsetzung)

Studiename	Als Einschlusskriterium verwendeter Befund	Messorte	Messverfahren (Gerät)	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision, Eichung
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.
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 ^c	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

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Teilziel 1b: Einschlusskriterium „Knochendichte“ (Fortsetzung)

Studiename	Als Einschlusskriterium verwendeter Befund	Messorte	Messverfahren (Gerät)	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision, Eichung
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	T- Score < -2	LWS (L2-L4) Hüfte	DXA (Hologic QDR™ 1000)	gesunde 50-jährige Frauen	kalibriert: mittels Phantom
BMD = Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte); DPA = Dual-Photon Absorptiometry; DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; 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 [109] 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.

Tabelle 6: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien

Studiename	Einschlusskriterien ^a	Ausschlusskriterien ^b	
		Erkrankungen	Medikamente
Alendronat vs. Placebo			
Liberman 1995	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 5 Jahre Alter: 45-80 Jahre Krankheitsstatus: Osteoporose 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, Kalzitinin, 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 6: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studiename	Einschlusskriterien ^a	Ausschlusskriterien ^b	
		Erkrankungen	Medikamente
Strontium Ranelat vs. Placebo			
TROPOS	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 5 Jahre Krankheitsstatus: Osteoporose Alter: ≥ 74 Jahre oder 70-73 Jahre plus 1 zusätzlicher Risikofaktor aus ⁱ - 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 ^j 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
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.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studiename	Einschlusskriterien ^a	Ausschlusskriterien ^b	
		Erkrankungen	Medikamente
Fluorid vs. Placebo (Fortsetzung)			
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 6: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studiename	Einschlusskriterien ^a	Ausschlusskriterien ^b	
		Erkrankungen	Medikamente
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) Substanzuelle 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 6: Teilziel 1b: Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studiename	Einschlusskriterien ^a	Ausschlusskriterien ^b	
		Erkrankungen	Medikamente
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo			
Alexandersen 2001	Geschlecht: weiblich Menopause: ≥ 12 Monate Krankheitsstatus: n. g. Alter: 45-75 Jahre Andere: BMI: $< 30 \text{ kg/m}^2$ ^k	Nachgewiesene bestehende Wirbelkörperfrakturen Sekundäre Osteoporose Skoliose Osteophytose	Sexualhormone Bisphosphonate, Kalzitinin, Fluoride, Glukokortikosteroide innerhalb der letzten 12 Monate Ipriflavon innerhalb des letzten Monats vor Randomisierung
BMD = Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte); BMI = Body-Mass-Index; FIT = Fracture Intervention Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; n. g. = nicht genannt; SD = Standardabweichung; 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.

c: Nicht näher spezifiziert.

d: Daten Black et al. 1993 [108] 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 $> 1,6 \text{ mg / dl}$

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: Beispielhaft wurden die im Folgenden beschriebenen Frakturen in der Publikation aufgezählt.

j: Bisphosphonate über 14 Tage im vergangenen Jahr; Östrogene, Kalzitinin, Fluorid, Calcitriol, 1-alpha-Vitamin-D über einen Monaten innerhalb der vergangenen 6 Monate

k: In der Publikation befand sich vermutlich ein Vorzeichenfehler der Autoren, der BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ beschrieb.

Tabelle 7: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studienname	Population ^a N	Alter in Jahren ^b	Personen mit Vorfrakturen ^c N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm ²) ^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		
Alendronat vs. Placebo									
Liberman 1995	I: 597 ^f	I: 64	I: 106 ^g (20,2) ^h	Hologic ⁱ	n. g.	Hologic	n. g.	I: 16	BMI (kg/m ²) ^j
	K: 397 ^f	K: 64	K: 75 ^g (21,2)	I: 0,71		I: 0,60		K: 17	I: 24,2
				K: 0,71		K: 0,60			K: 24,1
				Lunar					
				I: 0,81		I: 0,72			
				K: 0,82		K: 0,74			
				Norland		Norland			
				I: 0,67		I: 0,66			
				K: 0,68	Lunar	K: 0,67			
FIT ^k	I: 2214	I: 67,6 (6,2)	I: 797 ^g (36) ^l	I: 0,841 (0,13)	n. g.	I: 0,592 (0,06)	n. g.	n. g. ^m	BMI (kg/m ²) ⁿ
	K: 2218	K: 67,7 (6,1)	K: 776 ^g (35) ^l	K: 0,842 (0,13)		K: 0,593 (0,06)			I: 24,9 (3,9)
									K: 25,0 (4,0)
									Rauchen:
									I: n. g. (10)
									K: n. g. (10)
Risedronat vs. Placebo									
McClung 2001 ^o	I: 3624 ^p	I: 74 (3)	I: 1100 (38)	n. g.	n. g.	I ^{q,r} : -3,7 (0,6)	n. g.	I: 28 (8)	n. g.
	K: 1821	K: 74 (3)	K: 562 (39)			K ^{q,r} : -3,7 (0,6)		K: 28 (8)	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Population ^a N	Alter in Jahren ^b	Personen mit Vorfrakturen ^c N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm ²) ^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		
Strontium Ranelat vs. Placebo									
TROPOS	I: 2554 ^s K: 2537 ^s	I: 76,7 (5,0) K: 76,8 (5,0)	I: 1373 ^g (55,4) K: 1330 ^g (54,2)	I ^r : -2,83 (1,63) K ^r : -2,84 (1,62)	I ^r : -2,70 (0,94) K ^r : -2,70 (0,96)	I ^r : -3,13 (0,59) K ^r : -3,13 (0,60)		I: 28,4 (7,3) K: 28,5 (7,5)	
Fluorid vs. Placebo									
Reginster 1998	I: 100 ^t K: 100 ^t	I: 64 (1) ^u K: 63 (1) ^u	I: 3 (3,6) K: 1 (1,3) (WK)	I: 0,796 (0,008) ^u K: 0,795 (0,010) ^u	n. g.	n. g.	n. g.	I: 15 ^v K: 15	Rauchen I: 17 (20,2) K: 14 (17,5)
Ringe 1998	I: 32 ^w K: 32 ^w	I: 52 (8) K: 52 (7)	I: 0 K: 0 (WK) I: 6 (20) K: 5 (16,7) (Andere)	I ^r : -2,74 K ^r : -2,75	n. g.	I ^r : -2,06 K ^r : -2,33	n. g.	trifft nicht zu	n. g.
Sebert 1995	I: 45 ^x K: 49 ^x	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.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Population ^a N	Alter in Jahren ^b	Personen mit Vorfrakturen ^c N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm ²) ^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		
Kalzitonin vs. Placebo									
Overgaard 1992 ^{y, z}	I ^{aa} : 52 / 52 K: 52	I ^{aa} : 70 (1) / 70 (1) / 70 (1) K: 70 (1)	I ^{aa} : 7 (13,5) / 5 (9,8) / 7 (13,5) K: 2 (3,9) nach Melton ^{bb} I ^{aa} : 8 (15,4) / 8 (15,4) / 7 (13,5) K: 4 (7,7)	I ^{aa} : 34,6 (7,5) / 36,2 (7,1) / 35,8 (7,1) K: 35,6 (7,2)	n. g.	n. g.	Unterarm I ^{aa} : 27,5 (4,3) / 27,1 (3,8) / 27,0 (3,6) K: 27,9 (3,2)	I ^{aa} : 22 (5) / 23 (7) / 22 (5) K: 23 (5)	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Population ^a N	Alter in Jahren ^b	Personen mit Vorfrakturen ^c N (%)	Knochendichteausgangswerte Gewicht / Fläche (g/cm ²) ^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		
Raloxifen vs. Placebo									
MO-RE ^{cc, dd}	I: 1577 ^{cc} K: 1627 ^{cc}	I: 65,4 (7,0) K: 65,5 (7,2)	I: 0 K: 0	I: -2,41 (1,05) ^f K: -2,47 (1,09) ^f	I: -1,93 (0,63) ^f K: -1,95 (0,66) ^f	Lunar I: -2,26 (0,49) ^f K: -2,27 (0,50) ^f	n. g.	n. g. ^{ff}	BMI ⁿ I: 24,9 (3,8) K: 25,1 (4,0) Rauchen I: 260 ^g (16,5) K: 260 ^g (16,0) Familienanamnese mit Osteoporose I: 427 ^g (27,1) K: 446 ^g (27,4)
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo									
Alexandersen 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.	Familienanamnese mit Osteoporose I: 44 (19) K: 50 (21) Rauchen I: 50 (21,4) K: 63 (26,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

I = Interventionsgruppe ; K = Kontrollgruppe; BMI = Body-Mass-Index; 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.
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 Organtransplantation
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 [109] entnommen.
l: Die Angabe bezieht sich auf klinisch manifeste Frakturen (außer Wirbelkörper) nach dem 45. Lebensjahr.
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 (\geq 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: Knochendichtemessungen waren für insgesamt N = 5375 verfügbar.
r: Angabe als T-Score.
s: 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 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.
t: 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.
u: Angabe als Mittelwert und Standardfehler in Klammern.

Tabelle 7: Teilziel 1b: Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

v: Eigene Berechnung: Differenz des mittleren Alters bei Studieneintritt und des mittleren Alters bei Einsetzen der Menopause.

w: Die Basisdaten wurden nur für die sogenannte ITT-Population (30 Patienten je Gruppe [94 %]) berichtet.

x: Die Basisdaten wurden allerdings nur für die Patienten mit einer vorliegenden Knochendichtemessung des ersten Besuchs berichtet (76 / 94 [81 %]).

y: Darstellung der 3 Dosisgruppen: Gruppe 1: 50 IU Salcatonin, Gruppe 2: 100 IU Salcatonin; Gruppe 3: 200 IU Salcatonin;

z: 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.

aa: Die Darstellung der Daten der Dosisgruppen erfolgte getrennt durch „/“.

bb: ≥ 20 % Reduktion der vorderen im Vergleich zur hinteren Wirbelkörperkante; bei Kompressionsdeformitäten ≥ 20 % Reduktion der hinteren Höhe im Vergleich zu einem angrenzenden Wirbel

cc: Nur Studiengruppe 1 (mit Osteoporose). Für diese Gruppe war das Vorhandensein einer Vorfraktur kein Einschlusskriterium im Gegensatz zu Studiengruppe 2;

dd: Daten Kanis et al. 2003 entnommen [122].

ee: 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.

ff: Für die Studiengruppe 1 waren es im Mittel (SD): Intervention: 17 (8) Jahre, Kontrolle: 18 (8) Jahre

Tabelle 8: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention

Studiename	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Begleitbehandlung
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
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 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention (Fortsetzung)

Studiename	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Begleitbehandlung
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 iIntermittierend: 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.
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

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Teilziel 1b: Beschreibung der Intervention (Fortsetzung)

Studiename	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Begleitbehandlung
Raloxifen vs. Placebo			
MORE ^f	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
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
FIT = Fracture Intervention Trial; IU = International Units (deutsch: Internationale Einheiten); MFP = Monofluoridphosphat; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; 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 [109] entnommen.

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 individuelle Dosis während der Run-in-Phase wurde unter Berücksichtigung der täglichen Kalziumaufnahme mit der Nahrung und 25-OH-D-Konzentration im Serum ermittelt.

f: 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.

5.3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 9 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene dargestellt, in Tabelle 10 bis Tabelle 12 folgt die Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.

5.3.3.2.1 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo

Von den 9 eingeschlossenen Studien wiesen lediglich 2 Studien eine adäquate Beschreibung der verdeckten Zuteilung auf. Für 6 der Studien wurde beschrieben, dass Patient sowie Behandler verblindet waren, ein unklare Concealment mit fehlender Verblindung kam nur in einer Studie vor. Sieben Studien konnte ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene attestiert werden. Bei separater Betrachtung nach Zielkriterien waren es maximal 4 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.

5.3.3.2.2 Vergleich Nahrungergänzungsmittel vs. Placebo

Für Alexandersen 2001 muss aufgrund von Anhaltspunkten für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen werden. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene liegt allein am Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studiename	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
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
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
Raloxifen vs. Placebo							
MORE	unklar ^a	unklar ^a	ja	(ja) ^b	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fortsetzung)

Studiename	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo							
Alexandersen 2001	unklar ^a	adäquat	ja	ja	nein ^c	ja	hoch ^f
FIT = Fracture Intervention Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; TROPOS = Treatment of peripheral osteoporosis							

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: Die in der Designpublikation [125] als primär definierte Zielgröße (Wirbelkörperfrakturen), wurde in der Ergebnispublikation [124] als sekundär berichtet. Es wurden keine Ergebnisse für die Zielgröße „periphere Frakturen“ berichtet (ohne Angabe von Gründen).

f: Aufgrund ergebnisgesteuerter Berichterstattung.

Tabelle 10: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“

Studiename	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT- Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
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
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 ^g	ja	ja	hoch ^h
Raloxifen vs. Placebo					
MORE	(ja) ⁱ	adäquat	ja	ja	niedrig
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	Es wurden keine Daten für dieses Zielkriterium dokumentiert, obwohl die Erhebung zumindest als kombinierter Endpunkt geplant war.				
FIT = Fracture Intervention Trial; ITT = Intention-to-treat; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial; TROPOS = Treatment of peripheral osteoporosis;					

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „klinisch manifeste Frakturen“ (Fortsetzung)

- 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: Die Auswertung beruht auf < 80 % (164 / 208) der Patienten.
- h: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.
- i: Vermutlich ja, da Studien als doppelblind bzw. dreifach verblindet bezeichnet wurden.

Tabelle 11: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“^{ca}

Studiename	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT- Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Alendronat vs. Placebo					
Liberman 1995	ja	unklar ^b	unklar ^c	ja	hoch ^d
<i>FIT</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>niedrig</i>
Risedronat vs. Placebo					
<i>McClung 2001</i>	<i>unklar^e</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja</i>	<i>nein^f</i>	<i>hoch^g</i>
Strontium Ranelat vs. Placebo					
<i>TROPOS</i>	<i>unklar^h</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>niedrig</i>
Fluorid vs. Placebo					
Reginster 1998	ja	unklar ^b	unklar ⁱ	ja	hoch ^j
Ringe 1998	unklar ^c	adäquat	ja	ja	hoch ^k
Sebert 1995	unklar ^c	adäquat	ja	ja	niedrig
Kalzitonin vs. Placebo					
Overgaard 1992	unklar ^c	unklar ^b	unklar ^l	ja	hoch ^j
Raloxifen vs. Placebo					
<i>MORE</i>	<i>(ja)^m</i>	<i>adäquat</i>	<i>jaⁿ / nein^o</i>	<i>ja</i>	<i>niedrigⁿ / hoch^p</i>
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	unklar ^c	adäquat	ja	ja	hoch ^k

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.

Tabelle 11: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ (Fortsetzung)

-
- 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 Dosisgruppen 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 Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen“.
- h: 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.
- i: Nur teilweise quantitative Auswertung
- j: Unklare Umsetzung des ITT-Prinzips. Unklar, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte.
- k: Aufgrund hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.
- l: 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.
- m: Vermutlich ja, da Studien als doppelblind bzw. dreifach verblindet bezeichnet werden
- n: Gilt für die von den Autoren als schwerwiegend bezeichneten unerwünschten Ereignisse.
- o: 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.
- p: Gilt für die als weniger schwerwiegend bezeichneten unerwünschten Ereignisse: Aufgrund des Hinweises auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Tabelle 12: Teilziel 1b: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „Combined Pain Mobility Score“

Studiename	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT- Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Fluorid vs. Placebo					
Ringe 1998	unklar	adäquat	ja	ja	hoch ^a

a: Aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

5.3.4 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 13). Anschließend wird in gesonderten Tabellen auf die näher spezifizierten relevanten Frakturtypen eingegangen (Tabelle 14 bis Tabelle 16).

Auch für die Ergebnisdarstellung wird die Ordnung nach Wirkstoffen beibehalten. Es werden jeweils nur die Wirkstoffe aufgeführt, für die auch jeweils für den entsprechenden Endpunkt Ergebnisse beschrieben wurden.

5.3.4.1 Klinisch manifeste Frakturen

Es lagen Ergebnisse für die Wirkstoffe Alendronat, Fluorid und Kalzitonin vor.

Alendronat vs. Placebo

Liberman 1995 wertete eine Reihe von klinisch manifesten Frakturtypen aus (siehe Fußnote Tabelle 13). Die Ergebnisse von FIT umfassten alle klinisch manifesten Frakturen außer Schädel-, Gesichts- und Wirbelkörperfrakturen. In den vorliegenden Publikationen wurden folgende kombinierten Endpunkte ausgewertet (Tabelle 13):

- 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 quantitative 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

Lieberman 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 Frauen über 65 Jahre 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 Prädispositionsstellen 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.

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 13). Bei Sebert 1995 wurden die Frakturen über eine Patientenbefragung erhoben. Für die anderen beiden Studien fehlten Informationen zur Frakturhebung.

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 9 und Tabelle 10).

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.

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 Frauen über 65 Jahre 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 13: Teilziel 1b: Klinisch manifeste Frakturen^a

Studien-name	Endpunkt / Frakturdefinition	Erhebungszeitraum (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
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 / Arzt diagnose, Selbstberichte bestätigt durch radiologischen Befund oder andere Tests ⁱ		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
			<i>Subgruppenanalyse stratifiziert nach Ausgangsknochendichte^l</i>					
			<i>T-Score < -2,5</i>					
			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.	
48			<i>T-Score -2,0 - -2,5</i>					
			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.	
			<i>T-Score -1,5 - -2,0</i>					
			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 13: Teilziel 1b: Klinisch manifeste Frakturen^a (Fortsetzung)

Studienname	Endpunkt / Frakturdefinition	Erhebungszeitraum (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
Fluorid vs. Placebo								
Reginster 1998	Frakturen ^p / n. g.	48	I: 100 K: 100	I: 15 K: 13	1,12 [0,53; 2,35] ^q n. g.	I: 12 (12) K: 11 (11)	1,09 [0,51; 2,36] ^f p = 0,8246 ^s	niedrig
Ringe 1998	Frakturen ^t / 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] ^f p = 0,095 ^s	hoch
Sebert 1995	Frakturen ^u / Patientenbericht	24	I: 45 K: 49	I: 0 K: 0	n. g.	I: 0 K: 0	n. g. p = 1 ^v	niedrig
Kalzitinin vs. Placebo								
Overgaard 1992 ^w	Frakturen ^x / 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 ^v p = 0,546 ^v p = 0,159 ^v	hoch
I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe 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 14 bis Tabelle 16.

b: Angabe als Anzahl Ereignisse bei ausgewerteten Personen, sofern nicht anders vermerkt.

c: Sofern nicht anders vermerkt.

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 14) und Handgelenkfrakturen (siehe Tabelle 15).

e: Eigene Berechnung unter Berücksichtigung der Follow-up-Zeiten (1525 vs. 1015 Patientenjahre).

Tabelle 13: Teilziel 1b: Klinisch manifeste Frakturen (Fortsetzung)

f: Aus Proportional-Hazards-Regression.

g: Daten Cummings et al. 1998 [109] entnommen.

h: Hier sind klinische Wirbelkörperfrakturen eingeschlossen. Siehe hierzu Subgruppenanalyse Tabelle 16.

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: Frakturen von: Hüfte; Bein oder Kniescheibe; Knöchel, Fuß oder Zehen; Oberarm; Handgelenk; Rippen; Sternum; Gesicht

q: Eigene Berechnung aus den Anzahlen der Ereignisse und Follow-up-Zeiten je Gruppe.

r: Eigene Berechnungen: Angabe als relatives Risiko mit 95 %-KI in Klammern.

s: Eigene Berechnung: Chi-Quadrat-Test

t: Die Lokalisation wurde nicht näher beschrieben.

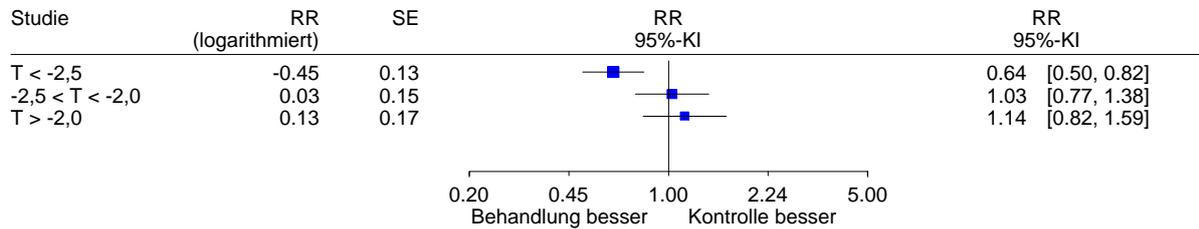
u: Hüftfrakturen und nicht näher bezeichnete Frakturen anderer Lokalisationen

v: Eigene Berechnung: exakter Test nach Chan

w: Gruppe 1: 50 IU Salcatonin, Gruppe 2: 100 IU Salcatonin, Gruppe 3: 200 IU Salcatonin

x: Niedrigtraumatische Frakturen, bis auf die Beschreibung „peripher“ keine weiteren Informationen zu den Frakturtypen.

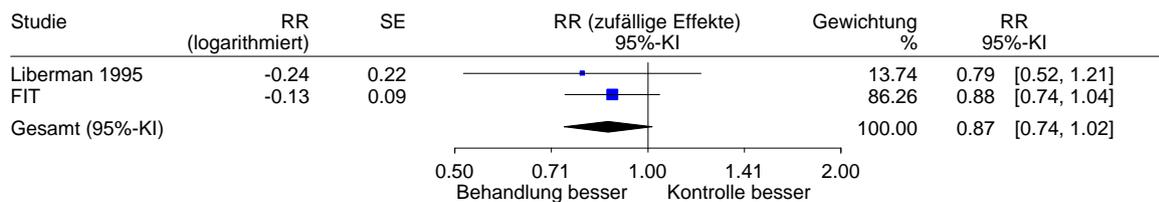
Teilziel 1b: FIT-Studie: Klinisch manifeste Frakturen
 Subgruppenanalyse
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: Q=9.64, df=2 (p=0.008), I²=79.3%

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

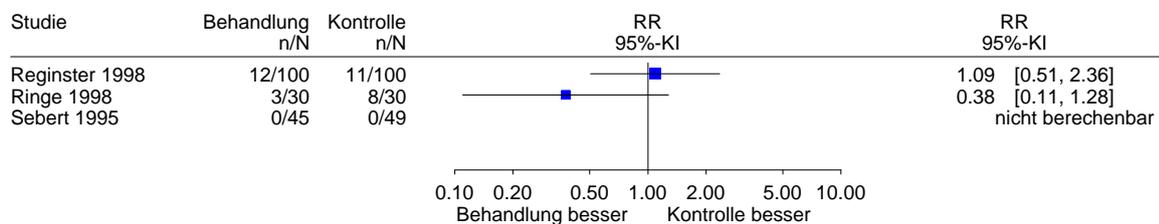
Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo (36-54 Monate)
 Klinisch manifeste Frakturen
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: Q=0.21, df=1 (p=0.645), I²=0%
 Gesamteffekt: Z Score=-1.77 (p=0.077), tau²=0.000

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

Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo (24-48 Monate)
 Klinisch manifeste Frakturen
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: Q=2.09, df=1 (p=0.148), I²=52.2%

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

5.3.4.2 Frakturen im Bereich der Hüfte

In Tabelle 14 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 zur Verfügung: Alendronat vs. Placebo (Lieberman 1995, FIT) und Risedronat vs. Placebo (McClung 2001). In diesen Studien wurde der Befund einer erniedrigten Knochendichte jeweils über die zentrale DXA gestellt.

Alendronat vs. Placebo

Bei Lieberman 1995 und FIT stammten diese Ergebnisse aus der Gesamtauswertung, die jeweils in Abschnitt 5.3.4.1 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 Ration 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 Berechnung 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 Frauen über 65 Jahre 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.

Es liegt kein Hinweis auf oder Beleg für einen Nutzen einer Therapie mit Risedronat vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „Frakturen“ im Bereich der Hüfte ein Hinweis auf einen Nutzen einer Therapie mit Alendronat für Frauen ohne Vorfrakturen über 65 Jahre 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 14: Teilziel 1b: Hüftfrakturen

Studiename	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	Endpunkt-spezifisches VzP									
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}	Arzt diagnose, 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									
									<i>Posthoc-Subgruppenanalysen nach Ausgangsknochen-dichte</i>								
									<i>T-Score < -2,5</i>								
			I: 819 ^j K: 812 ^j	n. g.	n. g.	I: 8 (1,0) K: 18 (2,2)	0,44 [0,18; 0,97]										
			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									
I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe 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.

Tabelle 14: Teilziel 1b: Hüftfrakturen (Fortsetzung)

d: Eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [92]).

e: Daten Cummings et al. 1998 [109] 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.

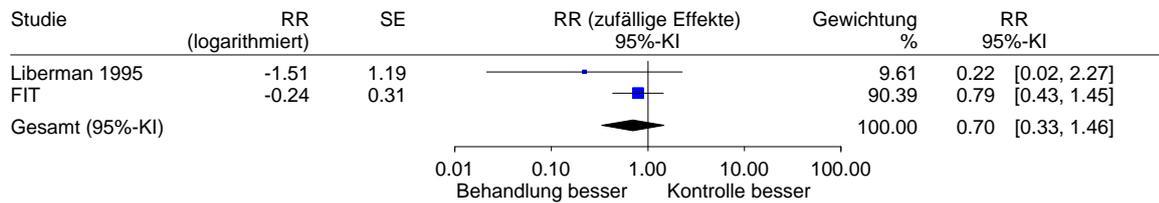
l: Subgruppenanalyse für Frauen ohne Vorfrakturen aus Gruppe 1 (70- bis 79-Jährige, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind; für Gruppe 2 [\geq 80-Jährige] wurden nur 16 % der Frauen über die Knochendichte eingeschlossen). Die in dieser Tabelle dargestellten Daten sind gepoolt über die Dosisgruppen.

Allerdings war nur von 80 % der Frauen aus Gruppe 1 der Frakturstatus bekannt.

m: Eigene Berechnung: Prozentwerte.

n: Aus Proportional-Hazards-Regression.

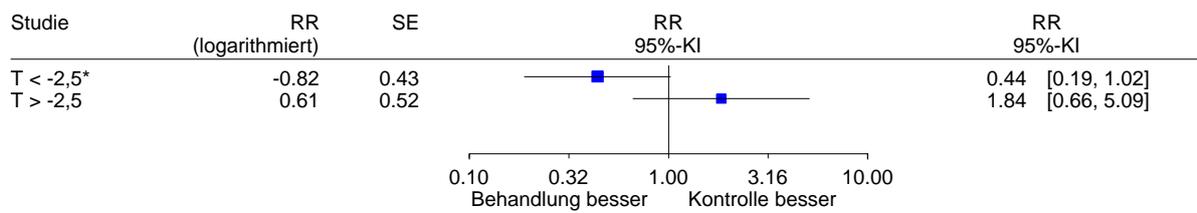
Teilziel 1b: Alendronat vs. Plazebo (36-54 Monate)
 Hüftfrakturen
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=1.08$, $df=1$ ($p=0.298$), $I^2=7.6\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.95 ($p=0.341$), $\tau^2=0.062$

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

FIT-Studie: Hüftfrakturen
 Subgruppenanalyse
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=4.51$, $df=1$ ($p=0.034$), $I^2=77.8\%$

* 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

5.3.4.3 Radiusfrakturen

Die Ergebnisse zum Auftreten von distalen Radiusfrakturen (im Folgenden: Handgelenkfrakturen) sind in Tabelle 15 dargestellt.

Für diesen Frakturtyp berichteten nur 2 Studien (Lieberman 1995, FIT) Ergebnisse für Alendronat vs. Placebo. Für andere Wirkstoffe wurden hierzu keine Daten in den Studien berichtet.

Alendronat vs. Placebo

In Lieberman 1995 und FIT wurde der Knochendichtebefund über die zentrale DXA gestellt.

Auch diese Ergebnisse stammten jeweils aus der Gesamtauswertung, die in Abschnitt 5.3.4.1 dargestellt ist. Die Studie Lieberman 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 Lieberman 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 Lieberman 1995 ein. Während FIT berichtete, dass Raucherinnen an der Studie teilnahmen, fehlte eine solche Information für Lieberman 1995.

Die Autoren von FIT führten nach Knochendichte stratifizierte Subgruppenanalysen durch. Die Subgruppenanalysen waren vor der Entblindung geplant worden. Der Interaktionstest (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 5.3.4.1) und die zu Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.3.4.2), die Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant (Abbildung 12).

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 15: 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			
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			
			<i>Post-hoc-Subgruppenanalysen nach Ausgangsknochendichte</i>								
			<i>T-Score < -2,5</i>								
			I: 819 ^k K: 812 ^k	n. g.	n. g.	I: 34 (4,2) K: 38 (4,7)	0,88 [0,55; 1,40]				
<i>T-Score -2,0 - -2,5</i>											
I: 726 ^k K: 710 ^k	n. g.	n. g.	I: 27 (3,7) K: 20 (2,8)	1,33 [0,75; 2,4]							
<i>T-Score > -2,0</i>											
I: 669 ^k K: 696 ^k	n. g.	n. g.	I: 22 (3,3) K: 12 (1,7)	1,9 [1,0; 4,0]							
I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe FIT = Fracture Intervention Trial; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Personen; n. g. = nicht genannt; p = p-Wert; 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 Berechnungen: Angabe als relatives Risiko und 95 %-KI in Klammern.

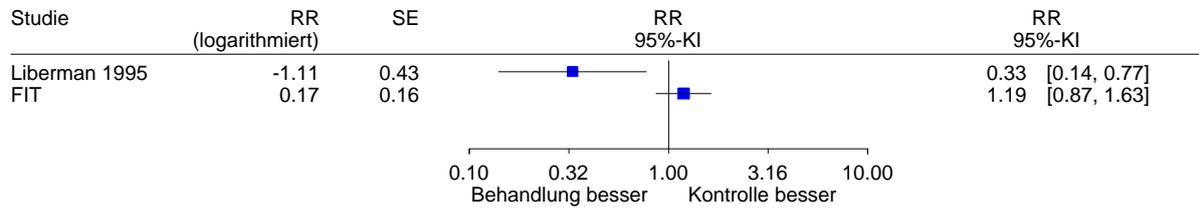
e: Eigene Berechnung: Chi-Quadrat-Test

f: Daten Cummings et al. 1998 [109] entnommen.

Tabelle 15: Teilziel 1b: Handgelenkfrakturen (Fortsetzung)

-
- 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).

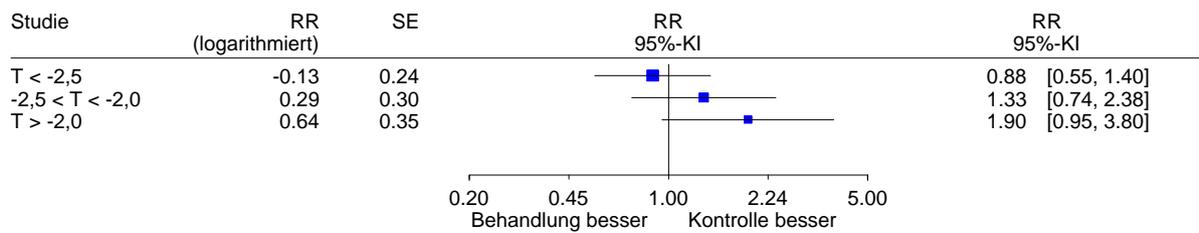
Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo (36-54 Monate)
 Handgelenkfrakturen
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=7.64$, $df=1$ ($p=0.006$), $I^2=86.9\%$

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

FIT-Studie: Handgelenkfrakturen
 Subgruppenanalyse
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=3.49$, $df=2$ ($p=0.174$), $I^2=42.7\%$

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

5.3.4.4 Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen

Ergebnisse für diesen Endpunkt wurden von 2 Studien berichtet (FIT [Alendronat] und MORE [Raloxifen]). 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 [110] 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 7 („Basisdaten zu Patientencharakteristika“) dargestellten mittleren Knochendichteausgangswerte an diesem Messort und die in Tabelle 16 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 und deshalb ist eine getrennte Analyse der beiden Knochendichtesubgruppen nicht angezeigt.

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 Frauen ab 65 Jahre 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 16: Teilziel 1b: Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur

Studiename	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	Endpunkt-spezifisches VzP
Alendronat vs. Placebo							
Liberman 1995	Es wurden keine Daten für dieses Zielkriterium dokumentiert.						
FIT ^c	48	<i>Posthoc-Subgruppenanalyse: Frauen mit T-Score -1,6 - -2,5</i>					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
<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Ausgangsknochendichte und Messort</i>							
<i>T-Score < - 2,5, Gesamthüfte</i>							
		I: 285 K: 350	n. g.	n. g.	I: 0 (0) ^k K: 4 (1,1) ^k	n. g. NNT = 91	niedrig
<i>T-Score > -2,5, Gesamthüfte</i>							
		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	
<i>T-Score < - 2,5, Schenkelhals</i>							
		N = 954 ^m	n. g.	n. g.	I: 0 K: n. g.	n. g.	
<i>T-Score > -2,5, Schenkelhals</i>							
		N = 2238	n. g.	n. g.	n. g.	0,31 [0,06; 0,84] ^l	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Teilziel 1b: Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur (Fortsetzung)

Studiename	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
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)							
MORE (Fortsetzung)	<i>T-Score < - 2,5, LWS</i>	N = 1681	n. g.	n. g.	n. g.	0,16 [0; 0,5] ^l	
	<i>T-Score > -2,5, LWS</i>	N = 1515	n. g.	n. g.	n. g.	0,16 [0; 0,87] ^l	
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) [110].

d: Diese Auswertung bezieht sich auf die Population mit allen klinischen Frakturen (siehe Tabelle 13).

e: Rate: Frakturen auf 10000 Personenjahre unter Risiko

f: Eigene Berechnung: Prozentwerte

g: Daten Kanis et al. 2003 [122] entnommen.

h: Klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen, die radiologisch bestätigt wurden.

i: Nur Frauen ohne Vorfrakturen

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

5.3.4.5 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen und Schmerzen

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) [115,126]. Die zu erhebenden Dimensionen sind Rückenschmerzen in Ruhe, bei Bewegung und nach Belastung sowie Behinderung bei Bewegung und der Bedarf an Analgetika [127]. 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 frakturassoziiertes Funktionseinschränkungen und Schmerzen vor. Dies gilt für Männer mit beginnender idiopathischer Osteoporose (T-Score $< -2,5$, gemessen mit zentraler DXA).

5.3.4.6 Frakturassoziierte Mortalität

Hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

5.3.4.7 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen

Auch hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

5.3.4.8 Unerwünschte Ereignisse und Gründe für den Studienabbruch

In Tabelle 17 sind die unerwünschten Ereignisse und in Tabelle 18 die Gründe und Anzahl der Studienabbrüche dargestellt. Das unerwünschte Ereignis „Tod“ wird unter „Gründe für den Studienabbruch“ aufgeführt.

▪ Unerwünschte Ereignisse

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 muskuloskelettalen Systems berichtet. In MORE (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 4 Studien wurden in der nachfolgenden Tabelle kursiv dargestellt (FIT, McClung 2001, TROPOS, MORE). 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.

5.3.4.8.1 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 wertete McClung 2001 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. Es traten unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltraktes auf. 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.

Für Risedronat im Vergleich zu Placebo kann weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse abgeleitet werden.

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.

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 17 werden die in MORE erhobenen Daten für unerwünschte Ereignisse nach 36 bzw. 40 Monaten dargestellt.

Die Daten für Raloxifen 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 5.3.3.1, 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.

Zu den von den Autoren als schwerwiegend bezeichneten und zum 40-Monats-Zeitpunkt dokumentierten unerwünschten Ereignissen gehörten thromboembolische Ereignisse, Brustkrebs und Endometriumkrebs. Zu Brustkrebs wurden keine Daten genannt. Für thromboembolische Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zum Nachteil der Behandlung mit Raloxifen.

Zum 36-Monats-Zeitpunkt wurden unerwünschte Ereignisse berichtet, 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. Für den Vergleich zwischen der Gruppe mit 60 mg und Placebo zeigten sich statistisch

signifikante Ergebnisse hinsichtlich Grippeyndrom und Beinkrämpfe zugunsten der Placebogruppe. Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie Hämaturie traten statistisch signifikant seltener unter Raloxifen auf.

Für Raloxifen im Vergleich zu Placebo kann für thromboembolische Ereignisse 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.

5.3.4.8.2 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 17). 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.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ für Raloxifen ein Hinweis auf einen Schaden vor. Unter Einnahme von Raloxifen wurden vermehrt thromboembolische Ereignisse 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 17: Teilziel 1b: Unerwünschte Ereignisse^{a, b}

Studienname	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							
Liberman 1995 ^d	n. g.	n. g.	Gastrointestinale Beschwerden:				hoch
			Bauchschmerzen	13 ^c (6,6)	19 ^c (4,8)	p = 0,359 ^w	
			Übelkeit	7 ^c (3,6)	16 ^c (4,0)	p = 0,801 ^w	
			Verdauungsstörungen	7 ^c (3,6)	14 ^c (3,5)	p = 1 ^w	
			Obstipation	6 ^c (3,1)	7 ^c (1,8)	p = 0,337 ^w	
			Diarrhöe	6 ^c (3,1)	7 ^c (1,8)	p = 0,337 ^w	
			Muskuloskelettales System				
			Schmerzen	8 ^c (4,1)	10 ^c (2,5)	p = 0,320 ^w	
			Hautausschlag	-	-	-	
			Krankenhauseinweisung	-	-	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: 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							
Alendronat vs. Placebo (Fortsetzung)							
<i>FIT^{f, g}</i>	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i>	<i>Gastrointestinale Beschwerden (alle Ereignisse)</i>	<i>1052 (47,5)</i>	<i>1047 (47,2)</i>	<i>1,00 [0,92; 1,09]^h</i>	<i>niedrig</i>
			<i>Bauchschmerzen</i>	<i>322 (14,5)</i>	<i>325 (14,7)</i>	<i>0,99 [0,85; 1,16]^h</i>	
			<i>Ösophagitis</i>	<i>19 (0,9)</i>	<i>10 (0,5)</i>	<i>1,90 [0,90; 4,26]^h</i>	
			<i>Ösophagusgeschwür</i>	<i>4 (0,2)</i>	<i>4 (0,2)</i>	<i>1,00 [0,24; 4,23]^h</i>	
			<i>andere Ösophagussymptome</i>	<i>44 (2,0)</i>	<i>41 (1,8)</i>	<i>1,07 [0,70; 1,65]^h</i>	
			<i>Reflux</i>	<i>204 (9,2)</i>	<i>194 (8,7)</i>	<i>1,06 [0,87; 1,29]^h</i>	
			<i>Muskuloskelettales System</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	
			<i>Hautausschlag</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	
			<i>Krankenhauseinweisung</i>	<i>644 (29,1)</i>	<i>596 (26,9)</i>	<i>1,09 [0,98; 1,22]^h</i>	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: 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							
Risedronat vs. Placebo							
McClung 2001 ⁱ	Gruppe 1:	2805 (89,5)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^e	2,5 mg: 946 (30,6)	973 (31,0)	$p = 0,701^{k,l}$ $p = 0,583^{k,m}$	niedrig
	2762 (89,3)			5 mg: 943 (30,3)			
	Gruppe 2:	2786 (89,8)	Gastrointestinale Beschwerden	2,5 mg: 690 (22,3)	684 (21,8)	$p = 0,647^{k,l}$ $p = 0,538^{k,m}$	
				5 mg: 657 (21,2)			
		$p = 0,805^{k,l}$ $p = 0,771^{k,m}$	Moderate und schwerwiegende ⁿ gastrointestinale Beschwerden	2,5 mg: 259 (8,4)	258 (8,3)	$p = 0,854^{k,l}$ $p = 0,299^{k,m}$	
				5 mg: 279 (9,0)			
			Bauchschmerzen	2,5 mg: 255 (8,2)	288 (9,2)	$p = 0,193^{k,l}$ $p = 0,114^{k,m}$	
			5 mg: 250 (8,1)				
		Diarrhöe	2,5 mg: 259 (8,4)	254 (8,1)	$p = 0,712^{k,l}$ $p = 0,890^{k,m}$		
			5 mg: 255 (8,2)				
		Ösophagitis	2,5 mg: 47 (1,5)	59 (1,9)	$p = 0,282^{k,l}$ $p = 0,705^{k,m}$		
			5 mg: 54 (1,7)				
		Ösophagusgeschwür	2,5 mg: 9 (0,3)	14 (0,4)	$p = 0,404^{k,l}$ $p = 0,404^{k,m}$		
			5 mg: 9 (0,3)				

(Fortsetzung)

Tabelle 17: 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							
Strontium Ranelat vs. Placebo							
<i>TROPOS^o</i>	2220 ^e (87,9)	2225 ^e (88,9)	<i>Ernsthafte unerwünschte Wirkungen^p</i>	624 ^e (24,7)	611 ^e (24,4)	<i>p = 0,819^k</i>	<i>niedrig</i>
	0,271 ^k		<i>Gastritis^q</i>	58 ^e (2,3)	68 ^e (2,7)	<i>p = 0,367^k</i>	
			<i>Übelkeit^q</i>	182 ^e (7,2)	110 ^e (4,4)	<i>p < 0,001^k</i>	
			<i>Durchfall^q</i>	169 ^e (6,7)	125 ^e (5,0)	<i>p = 0,011^k</i>	
			<i>Kopfschmerzen^q</i>	86 ^e (3,4)	60 ^e (2,4)	<i>p = 0,036^k</i>	
			<i>Dermatitis und Ekzem^q</i>	139 ^e (5,5)	103 ^e (4,1)	<i>p = 0,025^k</i>	
Fluorid vs. Placebo							
Reginster 1998	n. g.	n. g.	Gastrointestinale Beschwerden ^r	^s keine quantitativen Angaben	^s keine quantitativen Angaben	n. g.	hoch
			Urogenitaltrakt	-	-	-	
			Muskuloskelettales System:				
			Schmerzen untere Extremität	n. g. (3) ^t	n. g. (4,7)	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: 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							
Fluorid vs. Placebo (Fortsetzung)							
Ringe 1998	n. g.	n. g.	Gastrointestinale Beschwerden:				hoch
			Oberbauch	2 (6,7) ^{u, v}	7 (23,3) ^u	p = 0,083 ^w	
			Diarrhö	2 (6,7) ^u	2 (6,7) ^u	p = 1 ^w	
			Urogenitaltrakt:				
			Nierenkolik	1 (3,3) ^u	0	p = 0,363 ^w	
			Muskuloskelettales System:				
			Schmerzen untere Extremität	7 (23,3) ^u	0	p = 0,005 ^w	
Sebert 1995	18 (40)	14 (29)	Gastrointestinale Beschwerden ^f	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 ^x	25-33 % ^y	23 %	Irritationen: Nasenschleimhaut	2 (n. g.) ^y	0	n. g.	hoch
		n. g.	Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Obstipation ^z	keine quantitativen Angaben			

(Fortsetzung)

Tabelle 17: 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							
Raloxifen vs. Placebo							
<i>MORE^{aa, bb}</i>	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i>	<i>Thromboembolische Ereignisse^{cc, dd, ee}</i>	<i>25 (1,0)</i>	<i>8 (0,3)</i>	<i>p = 0,003^k</i>	<i>niedrig</i>
			<i>Brustkrebs^{cc}</i>	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i>	<i>n. g.</i>	
			<i>Endometriumkrebs^{cc}</i>	<i>4 (0,27)</i>	<i>4 (0,26)</i>	<i>p = 1^k</i>	
			<i>Grippesyndrom^{ff}</i>	<i>346 (13,5)</i>	<i>293 (11,4)</i>	<i>p = 0,020^k</i>	<i>hoch</i>
			<i>Hitzewelle^{ff}</i>	<i>249 (9,7)</i>	<i>165 (6,4)</i>	<i>p = 0,064^k</i>	
			<i>Beinkrämpfe^{ff}</i>	<i>178 (7,0)</i>	<i>96 (3,7)</i>	<i>p < 0,01^k</i>	
			<i>Periphere Ödeme^{ff}</i>	<i>134 (5,2)</i>	<i>114 (4,4)</i>	<i>p = 0,193^k</i>	
			<i>Endometriale Flüssigkeitsansammlung^{ff}</i>	<i>60 (8,1)</i>	<i>43 (5,7)</i>	<i>p = 0,091^k</i>	
			<i>Hypertonie^{ff}</i>	<i>177 (6,9)</i>	<i>231 (9,0)</i>	<i>p = 0,007^k</i>	
			<i>Hypercholesterinämie^{ff}</i>	<i>55 (2,2)</i>	<i>121 (4,7)</i>	<i>p < 0,001^k</i>	
			<i>Hämaturie^{ff}</i>	<i>35 (1,4)</i>	<i>55 (2,1)</i>	<i>p = 0,043^k</i>	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: 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]	Endpunkt-spezifisches VzP
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe					
Gruppenunterschied							
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo							
Alexandersen 2001 ^{gg, hh}	219 (93,6) ⁱⁱ	227 (94,6) ⁱⁱ	Gastrointestinaltrakt ^f	200 (85,5)	152 (63,3)	p < 0,001 ^w	hoch
		0,686 ^w	Stoffwechsel ^f	25 (10,7)	27 (11,7)	p = 0,867 ^w	
			Muskuloskelettales System ^f	153 (65,4)	193 (80,4)	p < 0,001 ^w	
			Neoplasien ^f	3 (1,3)	7 (2,9)	p = 0,242 ^w	
			Psychiatrisch / mental ^f	53 (22,6)	40 (16,7)	p = 0,111 ^w	
			Gynäkologie ^f	9 (3,8)	3 (1,3)	p = 0,075 ^w	
			Infektionen ^f	32 (13,7)	20 (8,3)	p = 0,069 ^w	
			Respiration ^f	79 (33,8)	93 (38,8)	p = 0,265 ^w	
			Haut ^f	35 (15,0)	36 (15,0)	p = 1 ^w	
			Urogenitaltrakt ^f	38 (16,2)	40 (16,7)	p = 0,916 ^w	
			Vaskulär ^f	29 (12,4)	13 (5,4)	p = 0,008 ^w	
			Lymphozytopenie ^f	29 (12,4)	1 (0,4)	p < 0,001 ^w	
			Andere ^f	42 (17,9)	39 (16,3)	p = 0,648 ^w	
+ = Dieses UE ist aufgetreten, allerdings fehlten quantitative Angaben; - = Es wurde explizit berichtet, dass kein UE dieser Körperregion beschrieben wurde; 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 18 (Gründe für Studienabbrüche).

Tabelle 17: Teilziel 1b: Unerwünschte Ereignisse , (Fortsetzung)

-
- 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.
- 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 [109] 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: 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.
- p: nicht näher spezifiziert
- q: Nur in den ersten 3 Monaten häufiger in der Interventionsgruppe aufgetreten, danach ausgeglichen
- r: Ohne nähere Angaben.
- s: Laut Autoren der Publikation unterschied sich die Anzahl der berichteten Beschwerden / Gruppe nicht.
- t: Absolute Zahlen konnten nicht berechnet werden, da die Basis unklar war.
- u: Eigene Berechnung: Prozentangabe
- v: 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.
- w: Eigene Berechnung: unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [92])
- x: 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.
- y: Diese Angabe wurde für alle 3 Dosisgruppen hinweg angegeben.
- z: Auf eine Darstellung getrennt nach Körperregion wurde verzichtet, da es keine quantitativen Angaben zu diesen unerwünschten Ereignissen gab.
- aa: Daten Ettinger et al. 1999 [118] 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 %).
- bb: 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
-

Tabelle 17: Teilziel 1b: Unerwünschte Ereignisse , (Fortsetzung)

Monaten. Von den unerwünschten Ereignissen nach 36 Monaten wurden zunächst jene berichtet, die häufiger in der Raloxifen-Gruppe, und danach jene, die häufiger in der Placebo-Gruppe 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 Placebo-Gruppen festgestellt wurde.

cc: Ergebnis zum 40-Monats-Zeitpunkt. Von den Autoren als schwerwiegend beschrieben.

dd: Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie

ee: Von den Autoren beschrieben als kausal durch Raloxifen entstanden.

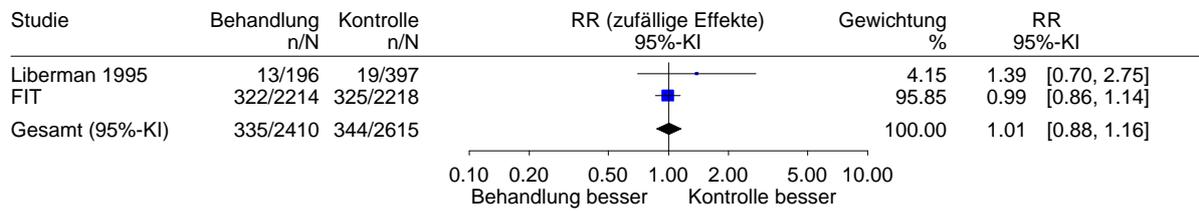
ff: Ergebnisse zum 36-Monats-Zeitpunkt. Von den Autoren als weniger schwerwiegend beschrieben.

gg: 67,5 % der Probandinnen in der Interventionsgruppe und 60,8 % der Probandinnen in der Kontrollgruppe berichteten ≥ 5 unerwünschte Ereignisse.

hh: Für diese Studie wurden lediglich Bereiche genannt, in denen unerwünschte Ereignisse auftraten. Die explizite Beschreibung der unerwünschten Ereignisse fehlte allerdings.

ii: Eigene Berechnung: In der Publikation war die Anzahl der Personen ohne unerwünschtes Ereignis angegeben.

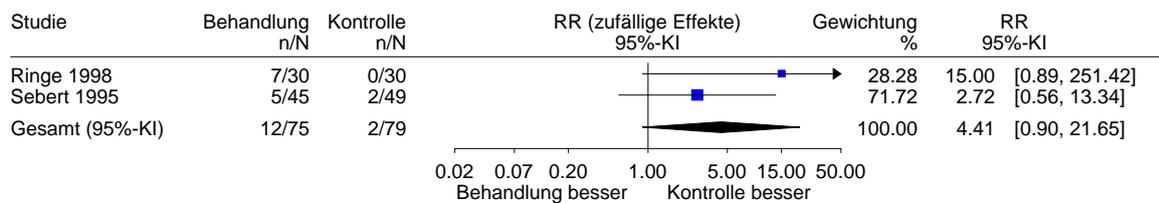
Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo (30-54 Monate)
 Bauchschmerzen
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=0.88$, $df=1$ ($p=0.349$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\ Score=0.09$ ($p=0.928$), $\tau^2=0.000$

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

Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo (24-36 Monate)
 Schmerzen untere Extremität
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=1.19$, $df=1$ ($p=0.275$), $I^2=16.1\%$
 Gesamteffekt: $Z\ Score=1.83$ ($p=0.068$), $\tau^2=0.261$

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

▪ Gründe für einen Studienabbruch

Daten von 4 Studien (FIT, McClung 2001, TROPOS, MORE) wurden in der nachfolgenden Tabelle 18 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 15).

Nur FIT (Alendronat vs. Placebo) berichtete Studienabbrüche durch Todesfälle ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

Insgesamt beschrieben nur 2 Studien statistisch signifikante Gruppenunterschiede:

TROPOS (Strontium Ranelat vs. Placebo) berichtete diesen bezüglich des Abbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Nachteil von Strontium Ranelat. Welche unerwünschten Ereignisse zum Abbruch der Studie führten, wurden explizit nicht beschrieben.

MORE (Raloxifen vs. Placebo) dokumentierte zwar Anteile von Personen, die aufgrund von Hitzewellen die Studien abbrachen, ein Gruppenunterschied wurde allerdings nicht berichtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Raloxifen wurde für den Studienabbruch aufgrund des Erfüllens sogenannter Stoppkriterien berichtet, die in MORE als exzessiver Knochenmasseverlust oder 2 oder mehr inzidente Wirbelkörperfrakturen definiert waren. Beide Kriterien wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts als Surrogatkriterien für die Wirksamkeit betrachtet (siehe hierzu Kapitel 1 und Abschnitt 4.1.3).

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt ein Hinweis darauf vor, dass Personen, die Strontium Ranelat einnehmen, die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse häufiger abbrechen als unter Placebo.

Tabelle 18: 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
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.
<i>FIT^l</i>	I : 221 (9,9) ^m K : 227 (10,2) p = 0,803 ⁿ	n. g.	n. g.	I : 37 (1,7) ^r K : 40 (1,8) ^r p = 0,818 ⁿ
Risedronat vs. Placebo				
<i>McClung 2001^{o, p}</i>	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.
Strontium Ranelat vs. Placebo				
<i>TROPOS^q</i>	I : 618 ^f (24,2) K : 548 ^f (21,6) p = 0,028 ⁿ	25 Lost-to-Follow-up aus beiden Gruppen (0,5 %) ^f	Insgesamt 421 Abbrecher ohne Angabe von Gründen in beiden Gruppen (8,3 % der randomisierten Population) ^s	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Teilziel 1b: Gründe für Studienabbruch^a (Fortsetzung)

Studiename	Unerwünschte Wirkungen N (%) ^b	Protokollabweichungen ^{c, d} N (%) ^b	Andere Gründe ^{e, d} N (%) ^b	Mortalität N (%) ^b
Fluorid vs. Placebo				
Reginster 1998	I: 12 (12) ^r K: 15 (15) ^r p = 0,560 ^h	Non-Compliance / nie mit Therapie begonnen I: 6 (6) ^r K: 1 (1) ^r p = 0,058 ^h	„Lost-to-Follow-up“ I: 6 (6) ^r K: 6 (6) ^r p = 1 ^h medizinische Gründe ^t I: 6 (6) ^r K: 9 (9) ^r p = 0,530 ^h persönliche Gründe I: 8 (8) ^r K: 9 (9) ^r p = 0,863 ^h	n. g.
Ringe 1998	I: 0 K: 0 p = 1 ^h	I: 5 (16) ^{r, u} K: 5 (16) ^{r, u} p = 1 ^h	keine Angabe I: 2 (6) ^{r, v} K: 2 (6) ^{r, v} p = 1 ^h	n. g.
Sebert 1995	n. g.	I: 10 (22) ^w K: 8 (16) ^w p = 0,531 ^h	keine Angabe I: 9 (20) ^r K: 8 (16) ^r p = 0,718 ^h	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Teilziel 1b: Gründe für Studienabbruch^a (Fortsetzung)

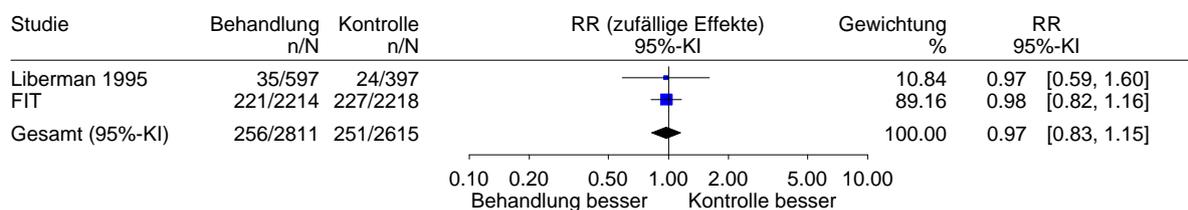
Studienname	Unerwünschte Wirkungen N (%) ^b	Protokollabweichungen ^{c, d} N (%) ^b	Andere Gründe ^{e, d} N (%) ^b	Mortalität N (%) ^b
Kalzitonin vs. Placebo				
Overgaard 1992 ^x	N = 11 ^y	n. g.	Alle „Drop-outs“ I: 11 (21,2) ^f / 6 (11,5) ^f / 7 (13,5) ^f K: 8 (15,4) ^f p = 0,527 ^h / p = 0,675 ^h / p = 0,861 ^h Erkrankungen N = 18 (n. g.) ^y persönliche Gründe N = 3 (n. g.) ^y	n. g.
Raloxifen vs. Placebo				
MORE ^z	Hitzewelle I: n. g. (0,7) ^{aa} K: n. g. (0,1) ^{aa} p = n. g.	n. g.	Stoppkriterien^{bb} erfüllt I: 34 (1,3) K: 108 (4,2) p < 0,001 ⁿ	n. g.
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo				
Alexandersen 2001	I: 49 (20,9) ^f K: 35 (14,6) ^f p = 0,074 ^h	I: 9 (3,8) ^f K: 10 (4,2) ^f p = 0,878 ^h	Vorerkrankungen I: 4 (1,7) ^f K: 7 (2,9) ^f p = 0,419 ^h persönliche Gründe I: 40 (17,1) ^f K: 28 (11,7) ^f p = 0,097 ^h	n. g.
I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe 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				

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Teilziel 1b: Gründe für Studienabbruch (Fortsetzung)

-
- 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 [92]).
- i: Dosisgruppe 1 vs. Kontrolle.
- j: Dosisgruppe 2 vs. Kontrolle.
- k: Dosisgruppe 3 vs. Kontrolle.
- l: Daten Cummings et al. 1998 [109] 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: Die Angaben der Abbruchgründe beruhen auf den randomisierten Personen. Allerdings befinden sich hier > 50 % Probanden mit Vorfrakturen in beiden Behandlungsgruppen.
- r: Eigene Berechnung: Prozentwerte.
- s: Eigene Berechnung: aus Differenz von insgesamt angegebener Zahl der Studienabbrecher und Zahl der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse
- t: Von den Autoren der Publikation als „ohne Studienbezug“ beschrieben.
- u: Dropouts nach der 1. Kontrollvisite. Diese beinhalteten schlechte Compliance, Veränderungen in der Therapie nach ärztlicher Entscheidung oder Überlegungen des Patienten.
- v: Dropouts vor der 1. Kontrollvisite.
- w: Ohne Post-Baseline-Messung.
- x: Dosisgruppe 1: 50 IU/Tag, Dosisgruppe 2: 100 IU/Tag, Dosisgruppe 3: 200 IU/Tag. Dosisgruppen 1-3 getrennt dargestellt durch „/“
- y: Eine Gruppenzuordnung fehlte.
- z: 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) [119]. Erhebungszeitraum 36 Monate
- aa: Berechnung der absoluten Zahlen nicht möglich, da die Basis unklar blieb.
- bb: 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).
-

Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo (30-54 Monate)
Abbruch wegen unerwünschter Wirkungen
Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=0$, $df=1$ ($p=0.983$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.3 ($p=0.762$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 15: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (30-54 Monate)

5.3.4.9 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Teilziel 1

Es wurden keine Studien identifiziert, die den Vergleich zwischen einer Strategie mit Messung der Knochendichte einschließlich der sich daraus ergebenden Behandlungskonsequenzen und einer Strategie ohne Messung der Knochendichte anstellten (Teilziel 1a).

Allerdings wurden Studien identifiziert, die den Nutzen eines an eine niedrige Knochendichte geknüpften therapeutischen Ansatzes zur Reduktion des Frakturrisikos untersuchten (Teilziel 1b). Von den 10 identifizierten Studien untersuchten 9 ein Arzneimittel vs. Placebo und eine Studie ein Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo.

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.

5.3.4.9.1 Vergleich Arzneimittel vs. Placebo

Insgesamt wurden 19 732 (Median: 994) Patientinnen und Patienten randomisiert bzw. in der vorliegenden Bewertung eingeschlossen. Das mittlere Alter lag zwischen 52 und fast 77 Jahren. Nur in 2 der Studien wurden Männer untersucht. Die untersuchten Wirkstoffe waren Alendronat, Risedronat, Strontium Ranelat, Fluorid, Kalzitinin und Raloxifen.

In 7 der 9 Studien wurde zur Diagnosestellung die DXA eingesetzt, in jeweils einer Studie die DPA bzw. SPA. Sechs der Studien verwendeten als Einschlusskriterium für die Knochendichte einen T-Wert von $\leq -2,5$ 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 berücksichtigt wurde).

In 5 Studien war der Anteil der Personen mit Vorfrakturen $\leq 20\%$ – 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. 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.

Sieben der 9 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 4 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. Vier Studien berichteten unerwünschte Ereignisse für eine Population, die über die für die vorliegende Fragestellung hinausging. Die Übertragbarkeit der Daten kann dann unklar sein, wenn die Personen mit Vorfrakturen 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.

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.

5.3.4.9.2 Vergleich Nahrungsergänzungsmittel vs. Placebo

Es wurde eine Studie identifiziert, in der die Indikation für ein Nahrungsergänzungsmittel (Ipriflavon) anhand einer niedrigen Knochendichte gestellt wurde. Für den Vergleich vs. Placebo wurden 474 postmenopausale Frauen randomisiert, deren mittleres Alter bei 63 Jahren lag.

Zur Indikationsstellung wurde die DXA eingesetzt. Eingeschlossen wurden Frauen mit einem T-Score < -2,0.

Auf Studienebene wies diese Studie aufgrund eines Anhaltspunktes auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Frauen mit Vorfrakturen wurden aus dieser Studie ausgeschlossen.

Zusammenfassende Aussagen (alle Interventionen)

In Tabelle 19 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 Frauen über 65 Jahre 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 Frauen über 65 Jahre 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 Frauen über 65 Jahre 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: Hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv berichtet.

Unerwünschte Ereignisse und Gründe für Studienabbruch:

Zum Nachteil von Raloxifen liegt ein Hinweis darauf vor, dass thromboembolische Ereignisse häufiger auftreten können.

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

Studienname	Frakturtypen						VzP Endpunkt	
	Klinisch manifest	Hüfte	Hand-gelenk	Klinisch manifest: WK	Funktions-einschränkungen, Schmerzen ^d	UE / Studien-abbruch		
Alendronat och								
Liberman 1995	↔	↔	↑	-	-	↔ / ↔	Hoch	
FIT	↑ ^b	↔	↔	-	-	(↔ / ↔)	Niedrig	
<i>Subgruppenanalysen nach Ausgangsknochendichte (als T-Score)^c</i>								
< -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	
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	
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavin								
Alexandersen 2001	-	-	-	-	-	↑ ^o / ↔	Hoch	
Beleglage	T < -2,5: ↑	T < -2,5: ↑	↔	T < -2,5: ↑ ^p	↔	↔ ^q / ↔ ^r		

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Teilziel 1b: Zusammenfassung: Therapieeffekte mit endpunktbezogenem Verzerrungspotenzial und Beleglage (Diagnosesicherung mit zentraler DXA) (Fortsetzung)

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

⇔ = Wwder 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 Nutzensaussage herangezogen.

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 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 Grippeyndrom, Beinkrämpfe und thromboembolische Ereignisse.

m: Gilt für Hypertonie, Hypercholesterinämie und Hämaturie. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben sich für Hitzewelle, periphere Ödeme, endometriale Flüssigkeitsansammlungen.

n: Gilt für Abbruch, da vordefinierte Stoppkriterien erfüllt waren.

o: 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.

p: Da starker Effekt und da das Ergebnis der qualitativ besseren Studie FIT numerisch in dieselbe Richtung zeigt.

q: 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 Raloxifen können vermehrt thromboembolische Ereignisse auftreten. Bei Einnahme von Strontium Ranelat können vermehrt Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzeme auftreten.

r: Es liegt ein Hinweis darauf vor, dass Frauen, die Strontium Ranelat einnehmen, aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie häufiger als unter Placebo abbrechen.

5.4 Teilziel 2: Therapiemonitoring

5.4.1 Resultierender Studienpool zum Therapiemonitoring

Für die Frage nach dem Nutzen bzw. Schaden der Knochendichtemessung zum Therapiemonitoring wurden keine Studien über die systematische Literaturrecherche identifiziert. Der Nutzen sowie der Schaden eines Therapiemonitorings bleiben somit unklar.

5.5 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 einsetzen.

Die 67 eingeschlossenen Studien wurden entsprechend den untersuchten Indextests gruppiert:

- quantitative Ultraschallverfahren (siehe ab Abschnitt 5.5.1),
- Risikoscores (siehe ab Abschnitt 5.5.4)
- „sonstige Verfahren“ (siehe ab Abschnitt 5.5.7)

Einige Studien untersuchten mehr als einen dieser Indextests, sodass vereinzelt Studien mehrfach, d. h. in mehreren dieser Gruppen, beschrieben werden. Die Beschreibung der Studien samt ihrer Ergebnisse folgt dieser Gliederung. Aufgrund der großen Anzahl von identifizierten Studien und der darauffolgenden umfangreichen Tabellen werden zur besseren Lesbarkeit einige detaillierte Tabellen in Anhang A dargestellt und die Ergebnisse im nachfolgenden Text beschrieben.

5.5.1 Resultierender Studienpool zu quantitativen Ultraschallverfahren

Tabelle 20 gibt einen Überblick zu den 33 über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien. Diese sind nach Population und im Rahmen der gemischtgeschlechtlichen Populationen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose auch nach Grunderkrankung bzw. auslösender Kondition geordnet. Innerhalb dieser Gruppen erfolgt eine alphabetische Ordnung der Studien.

Tabelle 20: 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.	[128]	ja
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Ayers 2000 ^b	Ayers M et al. J Bone Min Res 2000; 15(9):1850-1855.	[129]	ja
Bachman 2002 ^c	Bachman DM et al. J Clin Densitom 2002; 5(2):131-141.	[130]	ja
Boonen 2005 ^d	Boonen S et al. Osteoporos Int 2005; 16(1):93-100.	[131]	ja
Boyanov 2002	Boyanov M et al. Akush Ginekol (Sofia) 2002; 41(4):17-22.	[132]	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.	[133]	ja
Diez-Perez 2003	Diez-Perez A et al. J Clin Densitom 2003; 6(3):237-245.	[134]	ja
Dubois 2001	Dubois EFL et al. Neth J Med 2001; 58(2):62-70.	[135]	ja
Falgarone 2004	Falgarone G et al. Joint Bone Spine 2004; 71(5):419-423.	[136]	ja
Langton 2000 ^a	Langton CM et al. Br J Radiol 2000; 73(865):31-35.	[137]	ja
Larijani 2005	Larijani B et al. J Ultrasound Med 2005; 24(7):941-946.	[138]	ja
Lippuner 2000 ^f	Lippuner K et al. J Clin Densitom 2000; 3(3):241-249.	[139]	ja
Macia Pareja 2003	Macia Pareja C et al. Rehabilitacion 2003; 37(1):17-21.	[140]	ja
Naganathan 1999	Naganathan V et al. Med J Aust 1999; 171(6):297-300.	[141]	ja
Nairus 2000	Nairus J et al. J Clin Densitom 2000; 3(2):141-147.	[142]	ja
Pfister 2003	Pfister AK et al. W V Med J 2003; 99(2):71-73.	[143]	ja
Rosenthal 1997	Rosenthal L Can Assoc Radiol J 1997; 48(1):38-41.	[144]	ja
Sim 2000	Sim MF et al. Technol Health Care 2000; 8(5):277-284.	[145]	ja
Sim 2005	Sim MF et al. Technol Health Care 2005; 13(12):75-85.	[146]	ja
Young 1993	Young H et al. Osteoporos Int 1993; 3(3):160-164.	[147]	ja
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>			
Diaz-Guerra 2006	Diaz-Guerra GM et al. J Clin Densitom 2006; 9(4):469-474.	[148]	ja
Mack-Shipman 2004	Mack-Shipman LR et al. Clin Transplant 2004; 18(5):613-618.	[149]	ja
Mondry 2001	Mondry A et al. Am J Kidney Dis 2001; 37(5):932-937.	[150]	ja
Pajouhi 2005	Pajouhi M et al. Transplant Proc 2005; 37(7):3112-3115.	[151]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studienpool (Fortsetzung)

Studiename	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)			
<i>Hämodialysetherapie</i>			
Taal 2003 ^g	Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8):1917-1921.	[103]	ja
	Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1922-1928.	[104]	
	Taal MW et al. Kidney Int 2003; 63(3): 1116-1120.	[105]	
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>			
Hermann 2005	Hermann WH. Dissertation; Wettenberg: VVB Laufersweiler Verlag; 2005.	[152]	ja
Jansen 2003	Jansen TLTA et al. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5):599-604.	[153]	ja
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>			
Jahnsen 1999	Jahnsen J et al. Scand J Gastroenterol 1999; 34(8):790-797.	[154]	ja
	Jahnsen J et al. Gut 1997; 40:313-319.	[155]	
Javaid 2001 ^a	Javaid MK et al. Osteoporos Int 2001; 12(9):788-793.	[156]	ja
Turk 2007	Turk N et al. Ultrasound Med Biol 2007; 33(6):863-869.	[157]	ja
<i>Mukoviszidose</i>			
Flohr 2002	Flohr F et al. Eur J Endocrinol 2002; 146(4):531-536.	[158]	ja
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>			
Börger 2003	Börger U. Dissertation; Göttingen: Universität; 2003.	[159]	ja
DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; QUS = quantitativer Ultraschall ; RA = radiografische Absorptiometrie			

a Auch extrahiert für periphere DXA (siehe Abschnitt 5.5.7).

b: Auch extrahiert für Risikoscore (siehe Abschnitt 5.5.4) und Kombination (Ultraschall + Score) (siehe Abschnitt 5.5.7).

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).

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 5.5.4).

f: Auch für RA (Kiefer) extrahiert (siehe Abschnitt 5.5.7).

g: Taal 2003 wurde auch für Teilziel 4 (Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose) eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.6.4). Für die Fragestellung zur diagnostischen Güte enthielt die folgende Publikation die relevanten Daten: Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:1917-1921.

5.5.2 Charakteristika der bewerteten Studien zu quantitativen Ultraschallmessungen

5.5.2.1 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 21 finden sich die Charakteristika der eingeschlossenen Studien und in Tabelle 22 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 A, Tabelle 53 bis Tabelle 55 dargestellt.

Die 33 Studien konnten den folgenden Populationen zugeordnet werden:

- Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (1 Studie),
- Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (20 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 Geräten 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 selten 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, nur selten wurde dieser vorab definiert.

5.5.2.1.1 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 5.5.7).

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 angegebene Mittelwert bei Goemaere 2002 wies auf eine leicht erniedrigte Knochendichte hin.

Der Trennwert für den Indextest war Gegenstand der Untersuchung.

5.5.2.1.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Über die Literaturrecherche wurden 20 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 4 Studien, in denen zur Rekrutierung der Frauen entweder eine öffentliche Anzeige in lokalen Zeitschriften geschaltet wurde (Ayers 2000, Nairus 2000), die Allgemeinbevölkerung zur Teilnahme an der Studie eingeladen wurde (Young 1993) oder die Daten des regionalen Zwillingsregisters entnommen wurden (Naganathan 1999). Dreizehn Studien wurden in europäischen Ländern durchgeführt (Belgien, Großbritannien, Niederlande, Frankreich, Schweiz, Griechenland, Spanien und Bulgarien), jedoch keine in Deutschland. Des Weiteren stammten 4 Studien aus den USA und jeweils eine aus Kanada, aus dem Iran und aus Australien. Drei der Studien wurden auch in die Bewertung „sonstiger“ Verfahren (siehe Abschnitt 5.5.7) eingeschlossen (Ayers 2000 [Ultraschall + Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation (SCORE)], Langton 2000 [periphere DXA], Lippuner 2000 [RA]) und 2 Studien für die Risikoscores (Ayers 2000, Cook 2005; siehe Abschnitt 5.5.4).

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 6890 Frauen (Median: 219). Nur eine Studie wertete über 2000 Frauen aus (Rosenthal 1997).

Das Alter der Frauen in den Studien war zum Teil sehr unterschiedlich, die Mittelwerte lagen zwischen 48,5 und 72,6 Jahren. Die meisten Studien schlossen allerdings Populationen mit einem mittleren Alter zwischen 56 und 69 Jahren ein.

Vier Studien enthielten keine Angaben zu Selektionskriterien. 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 6 Studien wurden relative Knochendichteausgangswerte (zentrale DXA) berichtet. Die mittleren T-Scores deuteten bei den eingeschlossenen Frauen 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 9 Studien Herstellerangaben herangezogen und in 4 Studien wurde auf ein eigenes Referenzkollektiv zurückgegriffen. Für 7 Studien fehlte diese Angabe ganz (Falgarone 2004, Macia Pareja 2003, Pfister 2003, Rosenthal 1997, Sim 2000, Sim 2005, Young 1993). Für den Indextest gaben 6 Studien an, Herstellerdaten herangezogen zu haben und 3 Studien eine eigene Referenzpopulation. Elf Studien machten hierzu keine Angaben. In 10 Studien fehlten 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 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.

5.5.2.1.3 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 dann auf das Alter, entsprechende Organfunktion oder 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 bizenrisch 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 5.6.4).

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 Hermann 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 5.5.7).

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 keine 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 $19,9 \text{ kg/cm}^2$. 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 Ovariectomie, sekundärer Hypogonadismus 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 21: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien ^a	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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 21: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien ^a	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
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 ^c	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
Diez-Perez 2003	Barcelona, Spanien	Routineversorgung / multizentrisch: 3 Zentren der Primärversorgung	267 postmenopausale Frauen	Alter: ≥ 65 Jahre	Immobilität ^f , stationärer Status, Lebenserwartung < 3 Jahre, die Knochendichte beein- flussende Krankheiten ^g / Medikationen ^h
Dubois 2001	Nijmegen und Voorburg, Niederlande	Hausärztliche Routineversorgung: Überweisung zur Knochendichtemessung	217 Frauen ⁱ	≥ 1 Familienmitglied ^j mit Osteoporose	die Knochendichte beeinflussende Erkrankungen / Medikationen ^k

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien ^a	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Falgarone 2004	Paris, Frankreich	Überweisung zur Knochendichtemessung / Universitätskrankenhaus, Rheumatologisches Zentrum	106 postmenopausale Frauen	n. g.	bestehende Vorfrakturen im Bereich des Fersenbeins, Krebserkrankungen, Endokrinopathie, Ödeme
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
Lippuner 2000	Bern, Schweiz	Rekrutierung durch die zuständigen Hausärzte / Universitätskrankenhaus, Osteoporose-Einheit	110 gesunde postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet	Alter ≤ 80 Jahre postmenopausal ^l	fortgeschrittene Osteoarthritis, die Knochendichte beein- flussende Erkrankungen / Medikation ^m

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien ^a	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Macia Pareja 2003	Alicante, Spanien	Routineversorgung in einer Rehabilitationseinrichtung	30 postmenopausale Frauen	postmenopausale ⁿ Frauen ^o : ▪ < 65 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor ▪ mit vorbestehender Fraktur Frauen > 65 Jahre ^o	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.
Pfister 2003	Charleston, West Virginia, USA	Überweisung durch Orthopäden oder zuständigen Hausarzt oder Teilnahme aus eigener Motivation / Medizinisches Zentrum	38 Frauen ^p	Alter: ≥ 50 Jahre	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien ^a	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Rosenthal 1997	Montreal, Kanada	Routineversorgung, Sekundärdaten	2500 Frauen ^p (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 Bagateltrauma des Handgelenks	n. g.	n. g.
Sim 2005	Cardiff, Großbritannien	Überweisung durch den zuständigen Hausarzt, freier Zugang / Universitätskrankenhaus	115 Frauen ^p aus dem Einzugsgebiet	n. g.	n. g.
Young 1993	Hull, Großbritannien	Allgemeinbevölkerung ^q / Universitätskrankenhaus	578 Frauen ^p	Alter: 50-54 Jahre	n. g.
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>					
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>					
Diaz-Guerra 2006	Madrid, Spanien	Routinenachsorge / Universitätskrankenhaus, Endokrinologie	140 transplantierte Frauen und Männer ^{r, p} (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. ^s

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien ^a	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
<i>Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)</i>					
Mondry 2001	Düsseldorf, Deutschland	ambulante Routinenachsorge / Universitätskrankenhaus	50 nierentransplantierte Frauen und Männer	stabile Nierenfunktion	n. g.
Pajouhi 2005	Teheran, Iran	n. g.	42 nierentransplantierte Frauen und Männer	Alter: > 20 Jahre Zeit seit Transplantation: > 2 Monate	n. g.
<i>Hämodialysetherapie</i>					
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.
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>					
Hermann 2005	Bad Nauheim, Deutschland	ambulante rheumatologische und osteologische Sprechstunde der Kerckhoff-Klinik	226 Frauen und Männer [†]	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien ^a	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
<i>Rheumatische Erkrankungen (Fortsetzung)</i>					
Jansen 2003	Leeuwarden, Zwolle, Niederlande	Routineversorgung / bizenitrisch: 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 ^u
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>					
Jahnsen 1999	Oslo, Norwegen	Einladung (per Anschreiben) ^v 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. ^w	n. g. ^w
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 ^x

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien ^a	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Fortsetzung)</i>					
Turk 2007	Zagreb, Kroatien	Sekundärdaten / Universitätskrankenhaus	94 Frauen und Männer mit Morbus Crohn 32 Frauen und Männer mit Colitis Ulcerosa	n. g.	n. g.
<i>Mukoviszidose</i>					
Flohr 2002	Freiburg, Deutschland	Universitätskrankenhaus, Mukoviszidose- Spezialambulanz	75 Frauen und Männer mit Mukoviszidose ^p	explizit keine Einschluss- kriterien festgelegt	explizit keine Ausschluss- kriterien festgelegt
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>					
Börger 2003	Göttingen, Deutschland	Sekundärdaten / Universitätskrankenhaus, Abteilung für Röntgendiagnostik	407 Frauen und Männer mit Indikation zur Osteodensitometrie ^y	n. g.	n. g.
DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; µmol/dL = Mikromol pro Deziliter SERMs = selektive Östrogene-Rezeptor-Modulatoren					

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: Ruhigstellung > 3 Monate im letzten Jahr.

Tabelle 21: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

g: Morbus Paget, multiples Myelom (Morbus Kahler), Knochenmetastasen, chronische Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 265 µmol/dL), Hyperkalzämie (Serumkalzium > 2,75 µmol/dL).

h: 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.

i: N = 80 prämenopausale, N = 137 postmenopausale Probandinnen.

j: Familienmitglied 1. bzw. 2. Grades.

k: Glukokortikoid oder Bisphosphonat, Supplementation mit Kalzium und/ oder Vitamin D.

l: Seit > 5 Jahren.

m: Bisphosphonat, Kalzitronin, Kalzitrol, Fluorid.

n: Definition = mindestens 6 Monate seit der letzten Menstruation.

o: Nach den Kriterien der US-amerikanischen Nationalen Stiftung für Osteoporose.

p: Diese Angabe bezieht sich auf die Anzahl der ausgewerteten Personen, da die Anzahl der eingeschlossenen nicht berichtet wurde.

q: In der Publikation fand sich die Angabe: „invited for screening“.

r: Mit stabilen Funktionen.

s: Eine Patientin wurde wegen einer offenen und geschwollenen Fußwunde, die eine Ultraschalluntersuchung verhinderte, ausgeschlossen. Dieser Ausschlussgrund wurde jedoch nicht explizit als vorab definiert beschrieben.

t: 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.

u: Einnahme von Kortikosteroiden oder Schilddrüsenhormonen.

v: 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.

w: Es wurden Patienten während der Rekrutierung ausgeschlossen, die Gründe waren allerdings nicht vorab als Ausschlussgründe definiert: Morbus Crohn: Drogensucht, psychische Erkrankung; Colitis ulcerosa: Patienten nach Dickdarmentfernung.

x: Einnahme von Bisphosphonaten oder Hormonersatztherapie.

y: 74: Chronisch entzündliche Darmerkrankung, 82: rheumatischer Formenkreis, 54: Zustand nach Organtransplantation, 46: Leberzirrhose, 34: primärer Hyperparathyroidismus, 20: Hyperthyreose, 18: Zustand nach Ovariectomie, 14: sekundärer Hypogonadismus, 38: ohne definierte Vorerkrankung, 27: Varia.

Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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 %
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
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 Studententeilnehmerinnen (20-35 Jahre)	In-Vivo-Präzision: SOS: 0,20 % BUA : 0,87 %

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
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 %

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
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 ^j	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) ^k	s. o.	n. g.	Präzisionsfehler: ≈ 2 % (in vivo) 1,6 % ^l
	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.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Naganathan 1999	CUBA Mark II Ultrasound System (McCue, Ultrasonics, London, England)	Fersenbein, links (BUA, VOS, cQUS ^m , SI)	T-Scores siehe Referenzverfahren ⁿ	eigene Referenzpopulation: N = 50 Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren (Teilnehmer der Zwillingsstudie)	n. g.
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
Pfister 2003	Sahara Hologic (n. g.)	Fersenbein (n. g.)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	7,0 %
Rosenthal 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.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Sim 2005	CUBA Clinical II (McCue, Ultrasonics, Winchester, England)	Fersenbein links (BUA, VOS)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	n. g.
Young 1993	UBA 575 (Walker Sonix, Worcester, Massachusetts, USA)	Fersenbein (BUA)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	6 %
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>					
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>					
Diaz-Guerra 2006	Sahara Clinical Sonometer (Hologic, Bedford, Massachusetts, USA)	Fersenbein (BUA, SOS, QUI)	Gegenstand der Untersuchung	gesunde Spanier ^o	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 %

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
<i>Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)</i>					
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 %
Mondry 2001	Achilles Ultrasound-Densitometer (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein links (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung ^p	nach Herstellerangaben (kaukasische Population gleichen Geschlechts und Alters)	n. g.
Pajouhi 2005	DBM-sonic 1200 (n. g.)	Zehenknochen (Phalanx) (Ad-SOS)	Gegenstand der Untersuchung ^q	n. g.	n. g.
<i>Hämodialysetherapie</i>					
Taal 2003	Cubaclinical Ultrasound Bone Densitometer (McCue Ultrasonics, England)	Fersenbein links (BUA, VOS)	Gegenstand der Untersuchung ^r	n. g. ^s	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>					
Hermann 2005	Achilles Express TM (Lunar, n. g.)	Fersenbein rechts ^t (BUA, SOS, SI)	T ≤ -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 ^u	nach Herstellerangaben	nach Herstellerangaben (nicht näher beschrieben)
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>					
Jahnsen 1999	Achilles Densitometer (Lunar, Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein rechts (BUA, SOS, EstBMD)	Gegenstand der Untersuchung	369 gesunde Norweger ^v	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 %

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte (Parameter)	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung, Präzision ^c
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Fortsetzung)</i>					
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 %
<i>Mukoviszidose</i>					
Flohr 2002	Achilles+, Ultrasound Densitometer (Lunar, Deutschland)	Fersenbein (BUA, SOS, SI)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben	QUI: 1,7 %
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>					
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.
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

Tabelle 21: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

- d: EstBMD: geschätzte BMD aus Kombination der Parameter BUA und SOS ($\text{EstBMD} = 0,002592 \times (\text{BUA} + \text{SOS}) - 3,687$)
- 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 [160].
- 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 $\leq -2,5$ zu einer Sensitivität von 90 % führen.
- j: Geplant war, Trennwerte zu messen, die für T-Score $< -2,5$ zu einer Sensitivität von 90 % und 95 % führen.
- k: Ausgewertet wurde Mittelwert der 5 höchsten Ergebnisse.
- l: Nach Foldes et al. 1995 [161].
- m: Kombiniertes Parameter: positiver Befund in BUA oder SOS.
- n: 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.
- o: Nach Sosa et al. 2002 [162].
- p: 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.
- q: 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.
- r: 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.
- s: Trennwerte im Kollektiv der Studie selbst durch ROC-Analysen festgelegt.
- t: Im Bericht wurde angegeben, dass die Messungen in der Regel rechts durchgeführt wurden.
- u: Geplant war, dass der optimale Test bei Sensitivität und Spezifität jeweils bei > 95 % liegen sollte.
- v: Ursprünglich bestand die Referenzpopulation aus 385 Norwegern, allerdings lagen nur von 369 Norwegern Ultraschallmessungen vor.

5.5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 23 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien ohne Unterteilung in Studien- und Endpunktebene dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). In Tabelle 56 (siehe Anhang A) 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 auf Anhaltspunkte für ergebnisgesteuerte Berichterstattung gesondert eingegangen, wenn andere Aspekte als die eben beschriebene Trennwertproblematik auffällig waren.

5.5.2.2.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Bei Goemaere 2002 wird von hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ausgegangen. Dies beruht auf Anhaltspunkten für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5.5.2.2.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Nur für 3 Studien (Ayers 2000, Bachman 2002, Naganathan 1999) kann ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse abgeleitet werden. Allen anderen 17 Studien muss ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden. Dies beruht mit Ausnahme von einer Studie auf Anhaltspunkten für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Bei 10 dieser Studien fehlten außerdem Angaben zur Anzahl eingeschlossener oder ausgewerteter Personen. Bei einer Studie (Rosenthal 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.

5.5.2.2.3 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 Angaben zur Anzahl ausgewerteter Personen fehlten. Bei Taal 2003 und Turk 2007 wird von einem Einfluss fehlender Werte auf das Verzerrungspotenzial ausgegangen. 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 23: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Studiename	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Goemaere 2002	(ja) ^a	ja	nein ^b	ja ^c	hoch ^d
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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
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 ^m	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
Nairus 2000	(ja) ^e	ja	nein ⁱ	ja	hoch ^d
Pfister 2003	(ja) ^e	unklar ⁿ	nein ^{b, o}	nein ^p	hoch ^j
Rosenthal 1997	unklar ^q	unklar ^r	ja	ja ^p	hoch ^s

(Fortsetzung)

Tabelle 23: 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	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Sim 2000	(ja) ^e	ja	nein ⁱ	ja	hoch ^d
Sim 2005	ja	unklar ^t	nein ⁱ	ja	hoch ^j
Young 1993	ja	ja ^t	nein ⁱ	ja	hoch ^d
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>					
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>					
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
<i>Hämodialysetherapie</i>					
Taal 2003	(ja) ^e	nein ^u	nein ⁱ	ja	hoch ^j
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>					
Hermann 2005	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jansen 2003	ja	ja	nein ^b	ja	hoch ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

Studiename	Zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest	Kein Einfluss fehlender Werte	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>					
Jahnsen 1999	(ja) ^a	ja	nein ^b	ja	hoch ^d
Javaid 2001	ja	ja	nein ⁱ	nein ^v	hoch ^d
Turk 2007	ja	nein ^w	nein ^b	ja	hoch ^j
<i>Mukoviszidose</i>					
Flohr 2002	(ja) ^a	unklar ^h	ja	nein ^x	hoch ^y
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>					
Börger 2003	unklar ^q	ja	(nein) ^z	nein ^{aa}	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.

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 gingen, 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.

Tabelle 23: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

m: Die Angaben in der Publikation lassen vermuten, dass lediglich ein Proband in der Auswertung fehlte.

n: Unklar, weil die Angabe zur Anzahl der eingeschlossenen Patienten fehlte.

o: Diskrepante Angaben in der Publikation zur Testgüte zwischen Tabelle und Textfluss.

p: Keine Angabe dazu, welche Trennwerte untersucht wurden und auf welche sich die dokumentierten Gütekriterien beziehen.

q: Analyse von Registerdaten bzw. Krankenakten; unklar, ob Ultraschall und DXA zeitnah durchgeführt.

r: Da es eine retrospektive Analyse war, ist nicht nachvollziehbar, wie viele Patienten potenziell auswertbar waren. Aufgrund fehlender Selektionskriterien wird dieses Problem verstärkt.

s: Da dies eine retrospektive Analyse war, blieb unklar, wann Referenz- bzw. Indextest durchgeführt wurde, und ebenfalls konnte der Einfluss fehlender Werte nicht eingeschätzt werden.

t: Die Anzahl der fehlenden Werte kann höchstens N = 9 betragen, was gemessen an 2500 Probanden als unproblematisch eingeschätzt wird.

u: 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 %.

v: 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.

w: 27 % der eingeschlossenen Patienten wurden nicht ausgewertet. Die Angabe von Gründen fehlte.

x: Bei eigener Berechnung der Gütekriterien erhält man teilweise Abweichungen von den publizierten Werten von > 5 %.

y: Mehrere Kriterien wurden negativ bewertet, insbesondere die Ausfallrate.

z: Nur einer der beiden berichteten Trennwerte wurde vorab festgelegt, der andere aufgrund einer ROC-Analyse nachträglich ausgewählt.

aa: Diskrepante Angaben zur Testgüte.

5.5.3 Ergebnisse zur Testgüte von quantitativen Ultraschallmessungen

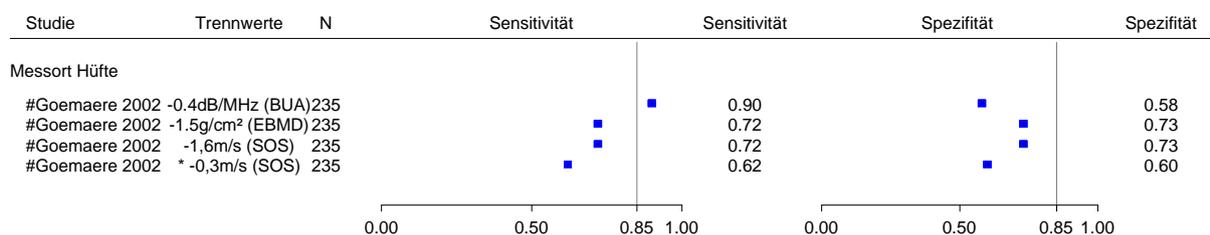
Wie in Abschnitt 5.5.2.1 beschrieben, unterschieden sich alle Studien bereits hinsichtlich der für den Referenztest verwendeten Geräte, der Messbereiche sowie der verwendeten Trennwerte. Erschwerend kam hinzu, dass aber auch hinsichtlich des Indexverfahrens eine erhebliche Heterogenität festzustellen 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 wenige 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 57 in Anhang A. In den Forests Plots sowie in der Ergebnistabelle sind im Vergleich zu Tabelle 22 (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 $\geq 85\%$ – erfüllt.

5.5.3.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Eine Studie (Goemaere 2002) untersuchte das quantitative Ultraschallverfahren im Vergleich zur zentralen DXA bei Männern. In Abbildung 16 sind die Ergebnisse zu den Gütekriterien dargestellt.

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$



ergebnisgesteuerte Resultate
* Messort Indextest: Tibia

Abbildung 16: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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) waren hier jedoch mit 58,3 % (BUA) und 73,3 % am höchsten (EsBMD, Fersenbein).

Zusammenfassung

Für keinen der analysierten Parameter erfüllt der Indextest die Mindestanforderung; dies gilt für die Feststellung einer Osteoporose ($T \leq -2,5$; Messort: Hüfte).

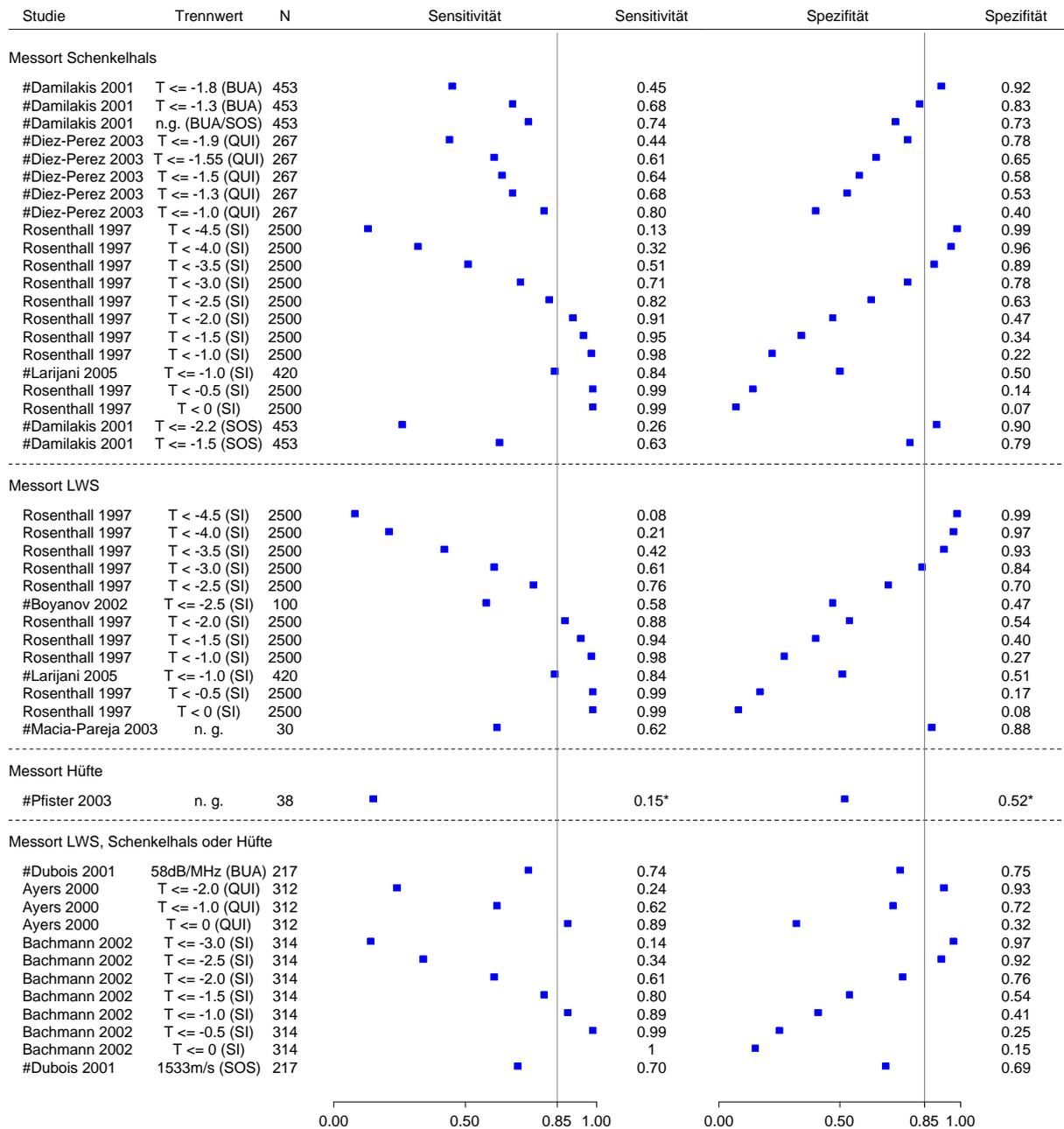
5.5.3.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Die meisten Ergebnisse bezogen sich hinsichtlich des Indextests auf die Messparameter BUA und SOS, erhoben am Fersenbein.

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

In Abbildung 17 und Abbildung 18 sind alle Ergebnisse zu den Gütekriterien zu diesem Trennwert der zentralen DXA dargestellt – abgesehen von Subgruppenanalysen aus Bachman 2002 (siehe hierzu Tabelle 57) –, die in den eingeschlossenen Studien berichtet wurden.

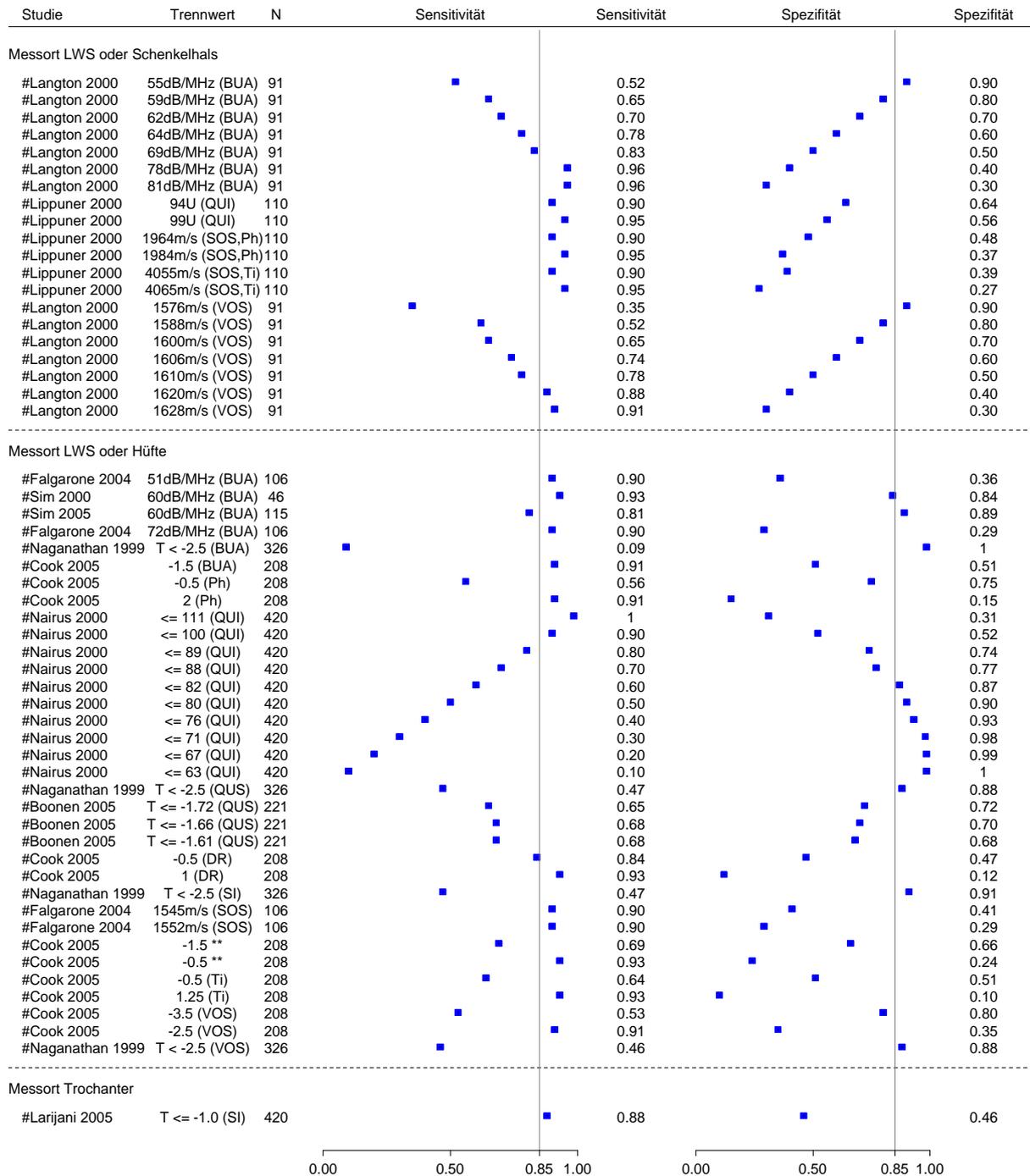
Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 17: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$), Teil 1

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert: T <= -2,5



ergebnisgesteuerte Resultate
 Abweichende Messorte: Ph = Phalanx, Ti = Tibia, DR = Distaler Radius
 Kombinierte Messungen (Sunlight combined)

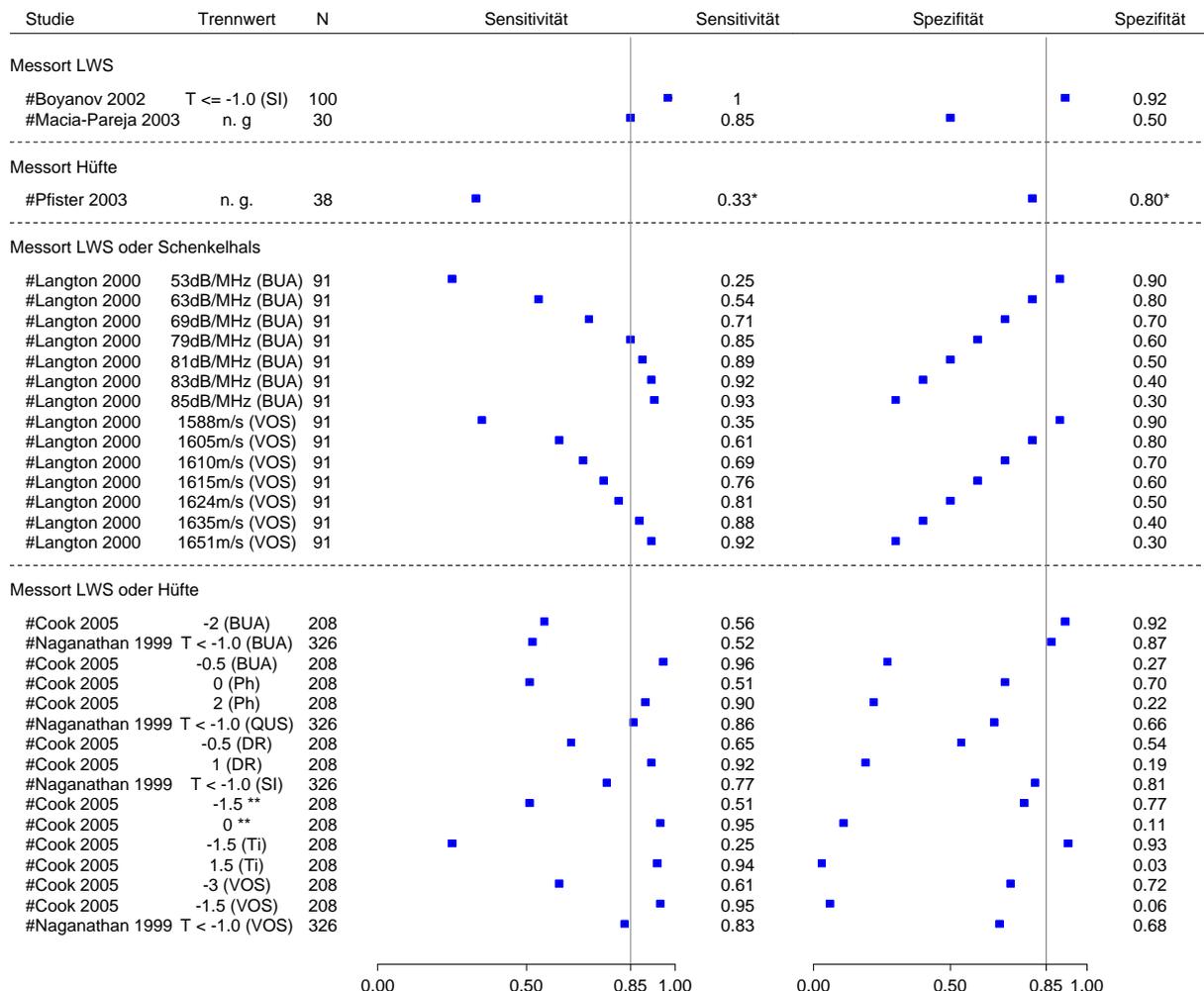
Abbildung 18: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 2

Nur Sim 2000 und Sim 2005 (siehe Abbildung 18) 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. Für beide Studien lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Vergleichbare Untersuchungen (Cook 2005, Falgarone 2004) zeigten für die Sensitivität oder die Spezifität niedrigere Werte.

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$

In Abbildung 19 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: $T \leq -1.0$



ergebnisgesteuerte Resultate
 Abweichende Messorte Indextest: Ph = Phalanx, Ti = Tibia, DR = Distaler Radius
 ** Kombinierte Messungen (Sunlight combined)

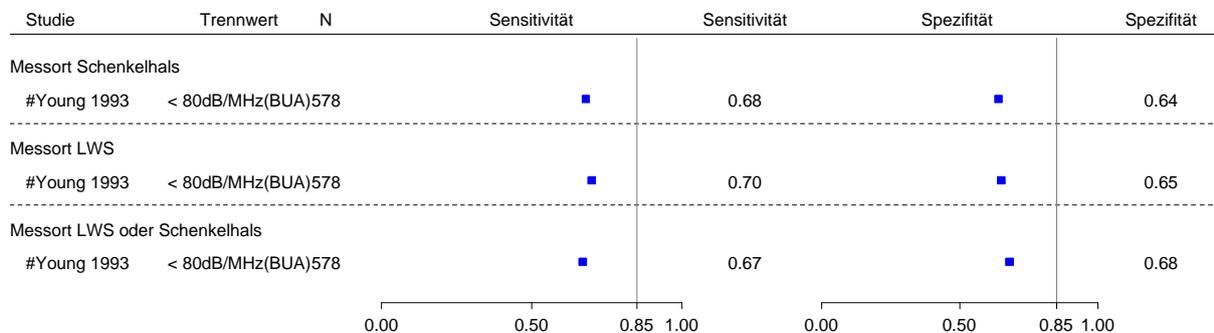
Abbildung 19: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)

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

Nur eine Studie (Young 2003) untersuchte diesen Trennwert (siehe Abbildung 20).

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: BMD < 25. Perzentil



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 20: 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 bei diesem Trennwert lagen bereits die Punktschätzer sowohl für die Sensitivität als auch für 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.

5.5.3.3 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Die nachfolgenden Forest Plots (siehe Abbildung 21 bis Abbildung 31) sind nach zugrunde liegender Grunderkrankung bzw. -kondition sortiert sowie nach dem für die zentrale DXA angelegten Trennwert und verwendeten Messort.

5.5.3.3.1 Zustand nach Organtransplantation

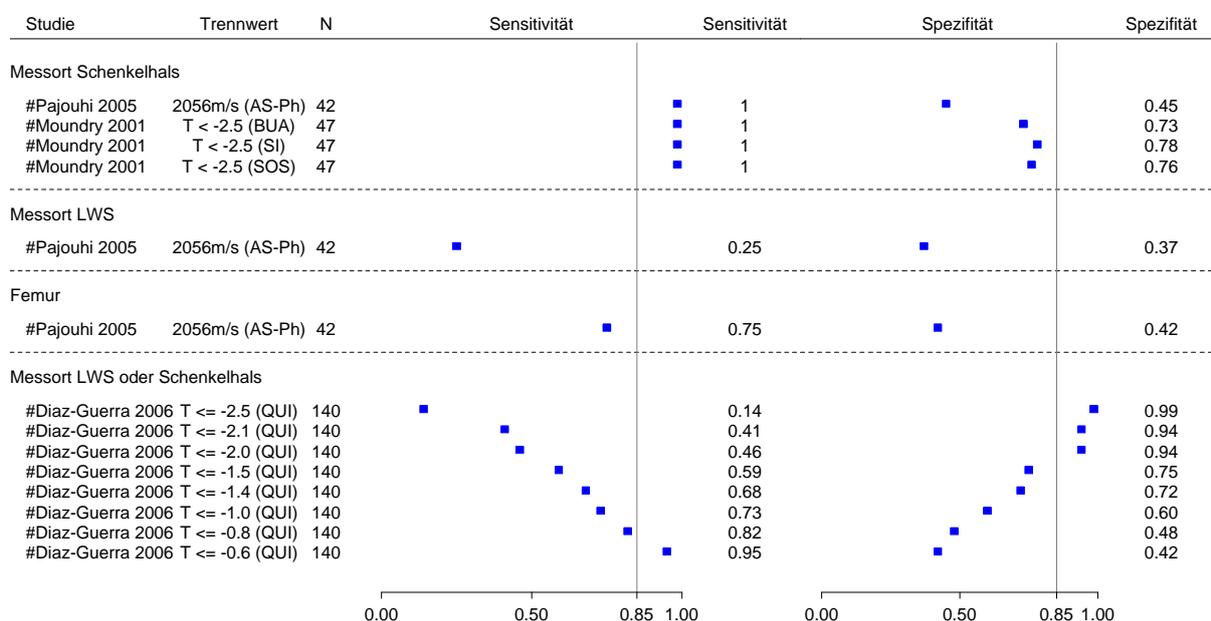
Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Abbildung 21 zeigt, dass 3 Studien diesen Trennwert untersuchten.

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)

Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Zustand nach Organtransplantation

DXA-Trennwert: $T \leq -2,5$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abweichende Messorte Indextest: AS-Ph = Phalangen (Zehenknochen) mit Messmethode AdSOS

Abbildung 21: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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 Oberschenkel) und 100 % (DXA-Messort Schenkelhals) lagen, lagen sie für die Spezifität bei keiner der Analysen über 45 %.

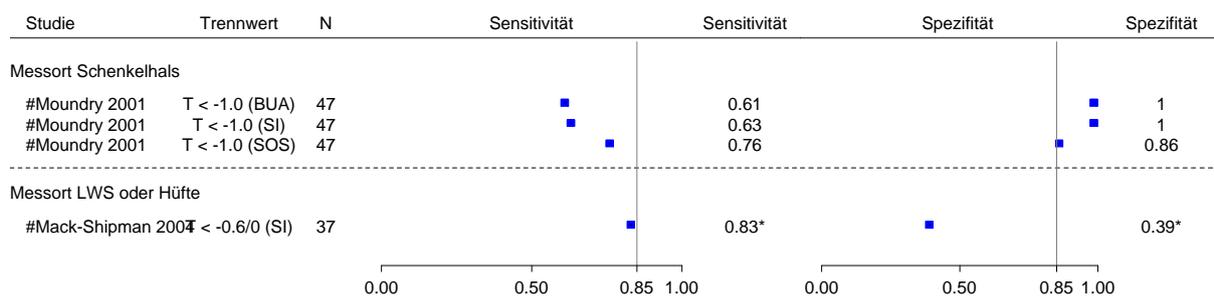
Bei Mondry 2001 wurde die Ultraschallmessung am Fersenbein mit dem kombinierten Messparameter SI im Vergleich zur zentralen DXA am Schenkelhals durchgeführt. Der

Punktschätzer für die Sensitivität lag bei 100 % und 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: $T \leq -1,0$

Mondry 2001 und Mack-Shipman 2004 untersuchten den Trennwert $T \leq -1,0$ (siehe Abbildung 22) an verschiedenen Messorten für die zentrale DXA.

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Zustand nach Organtransplantation
DXA-Trennwert: $T \leq -1,0$



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 22: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Zustand nach Organtransplantation) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)

Der Messparameter SI lieferte Schätzer für die Sensitivität von 63 % und für die Spezifität von 100 %. Bei Mack-Shipman 2004 lagen die Schätzwerte der Sensitivität für denselben Messparameter bei 83,3 %, allerdings für die Spezifität bei nur 38,5 %.

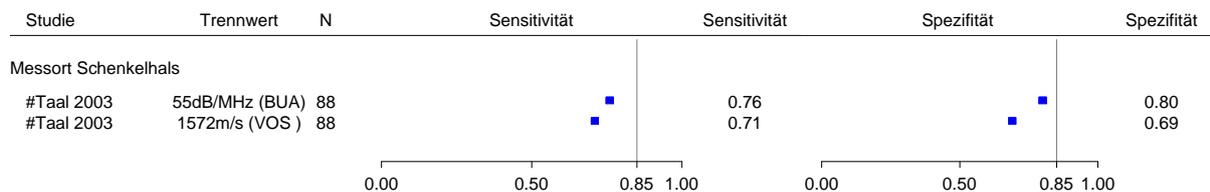
5.5.3.3.2 Hämodialysetherapie

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: $T \leq -2,5$

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 23).

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Zustand nach Hämodialysetherapie
 DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$



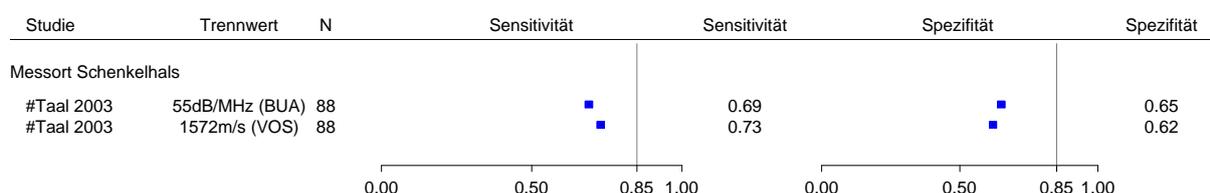
ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 23: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Hämodialysetherapie) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$

Für die Identifikation von Patienten mit geringer Knochendichte (siehe Abbildung 24) lagen die Punktschätzer für den Messparameter BUA für die Sensitivität bei 73 % und für die Spezifität bei 62 %.

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Zustand nach Hämodialysetherapie
 DXA-Trennwert: $T \leq -1.0$



ergebnisgesteuerte Resultate

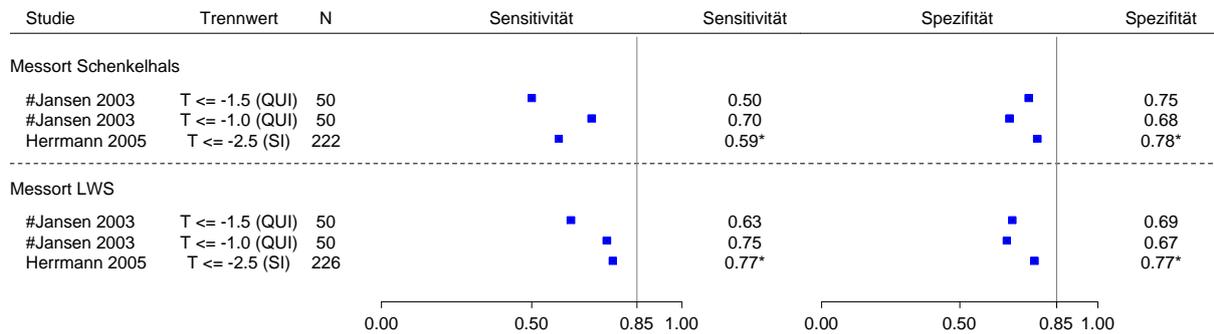
Abbildung 24: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Hämodialysetherapie) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)

5.5.3.3 Rheumatische Erkrankungen

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

In beiden eingeschlossenen Studien (Hermann 2005, Jansen 2003; siehe Abbildung 25) wurden die Testgütekriterien unterschiedlicher Ultraschallparameter mit dem Trennwert der zentralen DXA $T\text{-Score} \leq -2,5$ verglichen.

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Rheumatische Erkrankungen
DXA-Trennwert: $T \leq -2,5$



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

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

Bei Hermann 2005 wurden die 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 $\leq -1,0$ Schätzer für die Sensitivität von 75 % bei Schätzwerten für die Spezifität von 67 % erreicht. Für einen QUS-Trennwert von $T \leq -1,5$ 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.

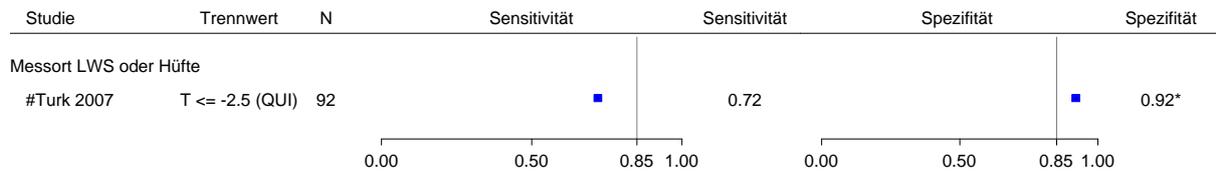
5.5.3.3.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Zu Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen lagen 3 Studien vor, die den Indextest mit 4 Trennwerten der zentralen DXA verglichen.

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Turk 2007 untersuchte den Kombinationsparameter QUI (siehe Abbildung 26).

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Chronisch-entzündliche Darmerkrankun
 DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

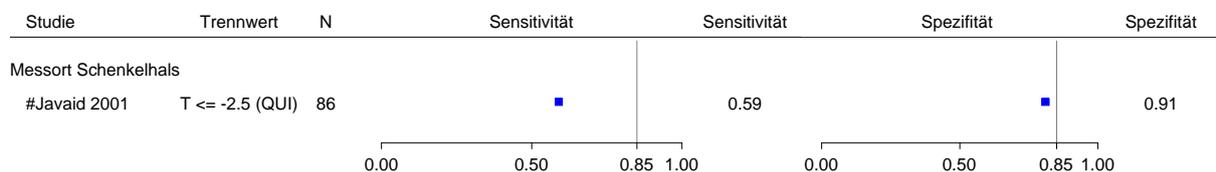
Abbildung 26: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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: $T \leq -1,5$

Auch Javaid 2001 untersuchte den Kombinationsparameter QUI, allerdings für den DXA-Messort Schenkelhals und den DXA-Trennwert $T \leq -1,0$ (siehe Abbildung 27). Es ergaben sich Schätzer für die Sensitivität von 59,3 % und für die Spezifität von 81 %.

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Chronisch-entzündliche Darmerkrankun
 DXA-Trennwert: $T \leq -1.5$



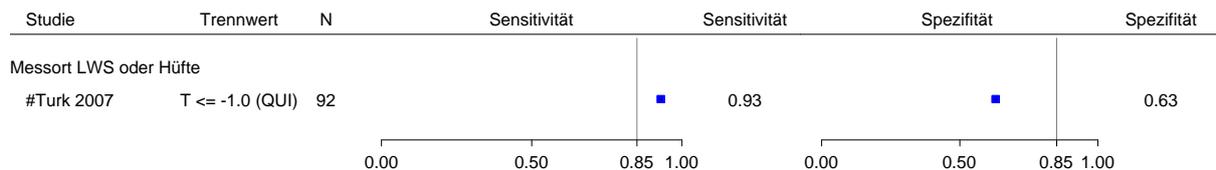
ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 27: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,5$)

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$

Abbildung 28 zeigt das Ergebnis von Turk 2007 zum Vergleich der Ultraschallmessung am Fersenbein und der zentralen DXA mit einem Trennwert von $T \leq -1,0$. Dabei lag der Punktschätzer für die Sensitivität bei 93 % und der für die Spezifität nur bei 63 %.

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Chronisch-entzündliche Darmerkrankun
 DXA-Trennwert: $T \leq -1,0$



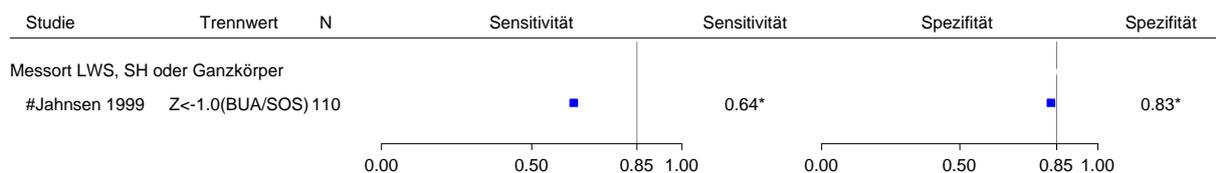
ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 28: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,5$)

Trennwert der zentralen DXA: $Z \leq -1,0$

Abbildung 29 zeigt die Ergebnisse der Ultraschallmessung im Vergleich zum Trennwert der zentralen DXA von $Z \leq -1,0$, der jeweils auf die altersabhängigen Mittelwerte fokussiert (Jahnsen 1999).

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Chronisch-entzündliche Darmerkrankun
 DXA-Trennwert: $Z \leq -1,0$



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung

Abbildung 29: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $Z \leq -1,0$)

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 die Studie eine Ausnahme und die Vergleichbarkeit ihrer Ergebnisse der Gesamtgruppe gilt entsprechend als eingeschränkt. Der Punktschätzer für die Sensitivität lag bei 64 % und für die Spezifität bei 83 %.

5.5.3.3.5 Mukoviszidose

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

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 30).

Quantitativer Ultraschall
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Mukoviszidose
DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$

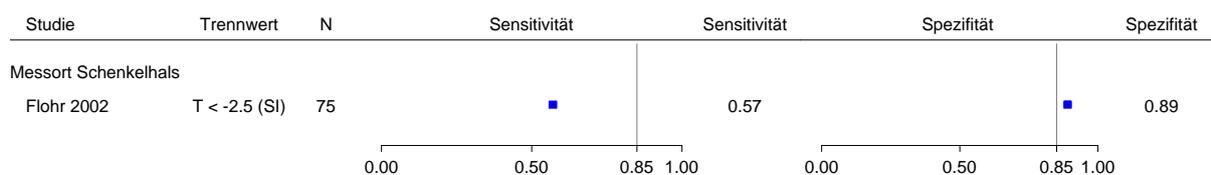


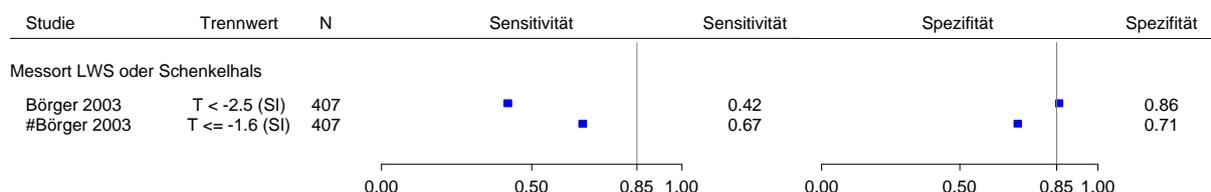
Abbildung 30: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Mukoviszidose) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

5.5.3.3.6 Verschiedene Grunderkrankungen

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Börger 2003 untersuchte die diagnostische Güte des Ultraschallverfahrens am Fersenbein für den Kombinationparameter SI. Der hierfür als optimal berichtete Trennwert ($T \leq -1,64$) lieferte Punktschätzer für die Sensitivität von 67 % und für die Spezifität von 71 % (siehe Abbildung 31).

Quantitativer Ultraschall (Messort Indextest: Fersenbein)
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose: Verschiedene Grunderkrankungen
DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 31: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (verschiedene Grunderkrankungen) – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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.

5.5.3.4 Zusammenfassung der Studien zur Testgüte von quantitativen Ultraschallmessungen im Vergleich zur zentralen DXA

Insgesamt wurden 33 Studien eingeschlossen, die die diagnostische Güte von Ultraschallverfahren im Vergleich zum Goldstandard, der zentralen DXA, untersuchten. Eine Studie untersuchte ausschließlich Männer, 20 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). Zwei der hier betrachteten Studien werden auch im Rahmen der Bewertung der Risikoscores und 4 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 in der Durchführung der Indexverfahren vor allem eine technische Heterogenität. So unterschieden sich die Studienpopulationen in der Art ihrer Rekrutierung und ihres Alters. Letzteres wurde besonders hinsichtlich der primären Osteoporose bei den fast 7000 eingeschlossenen Frauen auffällig – hier lag das mittlere Alter zwischen 48,8 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 4 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, die dann allerdings unterhalb der Schwelle von 85 % lagen.

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.

5.5.4 Resultierender Studienpool zu Risikoscores

Tabelle 24 zeigt die über die systematischen Literaturrecherchen identifizierten relevanten 28 Studien, die in 30 Publikationen beschrieben wurden. Ihre Darstellung erfolgt innerhalb der jeweiligen Untersuchungspopulation in alphabetischer Ordnung.

Tabelle 24: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Studienpool

Studiename	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Shepherd 2007	Shepherd AJ et al. Ann Fam Med 2007; 5(6):540-546.	[163]	ja
Zimering 2007 ^a	Zimering MB et al. J Clin Densitom 2007; 10(3):289-297.	[164]	ja
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Ayers 2000 ^b	Ayers M et al. J Bone Miner Res 2000; 15(9):1850-1855.	[129]	ja
Cadarette 1999	Cadarette SM et al. Osteoporos Int 1999; 10(1):85-90.	[165]	ja
Cadarette 2000	Cadarette SM et al. CMAJ 2000; 162(9):1289-1294.	[166]	ja
Cadarette 2001	Cadarette SM et al. JAMA 2001; 286(1):57-63.	[167]	ja
Cadarette 2004	Cadarette SM et al. Osteoporos Int 2004; 15(5):361-366.	[168]	ja
Cass 2006	Cass AR et al. J Gen Intern Med 2006; 21(6):630-635.	[169]	ja
Cook 2005 ^c	Cook RB et al. Osteoporos Int 2005; 16(12):1565-1575.	[51]	ja
Gasser 2005 ^d	Gasser KM et al. Osteoporos Int 2005; 16(11):1353-1362.	[170]	ja
Gnudi 2005	Gnudi S et al. J Clin Densitom 2005; 8(2):199-205.	[171]	ja
Goemaere 1999	Goemaere S et al. Calcif Tissue Int 1999; 65(5):354-358.	[172]	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.	[173] [174] [175]	ja
Gourlay 2008 ^e	Gourlay ML et al. Osteoporos Int 2008; 19 (8): 1175-1183.	[176]	ja
Lydick 1998 ^f	Lydick E et al. Am J Manag Care 1998; 40(1):37-48.	[177]	ja
Martinez-Aguila 2007	Martinez-Aguilá D et al. J Rheumatol 2007; 34(6):1307-1312.	[178]	ja
Mauck 2005	Mauck KF et al. Arch Intern Med 2005; 165(5):530-536.	[179]	ja
Nguyen 2004	Nguyen TV et al. Osteoporos Int 2004; 15(1):49-55.	[180]	ja
OSTEODENT ^g	Karayianni K et al. Bone 2007; 40(1):223-229.	[181]	ja
Richy 2004a ^h	Richy F et al. Mayo Clin Proc 2004; 79(11):1402-1408.	[182]	ja
Rud 2005	Rud B et al. Osteoporos Int 2005; 16(7):764-772.	[183]	ja
Russell 2001	Russell AS et al. Scand J Rheumatol 2001; 30(1):35-39.	[184]	ja
Salaffi 2005	Salaffi F et al. Clin Rheumatol 2005; 24(3):203-211.	[185]	ja
Ungar 2000	Ungar WJ et al. J Clin Densitom 2000; 3(3):269-280.	[186]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studienpool (Fortsetzung)

Studienname	Zugeordnete Referenz	Ref.	In Bewertung
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>			
Von Mühlen 1999	Von Mühlen D et al. Osteoporos Int 1999; 10(1):79-84.	[187]	ja
Yaraman 2003	Yaraman N et al. J Rheum Med Rehab 2003; 14(1):2-8.	[188]	ja
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>			
Haugeberg 2002	Haugeberg G et al. Ann Rheum Dis 2002 ; 61(12):1085-1089.	[189]	ja
Nolla 2001	Nolla JM et al. Ann Rheum Dis 2001; 60(8):799-801.	[190]	ja

a: Es wurden nur die Daten der kaukasischen Subgruppe extrahiert.

b: Auch für quantitative Ultraschallverfahren (siehe Abschnitt 5.5.1) und die Kombination Ultraschall + SCORE („sonstige Verfahren“, siehe Abschnitt 5.5.7) eingeschlossen.

c: Auch für Ultraschallverfahren eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.5.1).

d: Auch für Röntgenaufnahmen eingeschlossen („sonstige Verfahren“, siehe Abschnitt 5.5.7).

e: 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).

f: 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.

g: Auch für Panoramaaufnahme des Kiefers + OSIRIS eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.5.7).

h: Es wurden ausschließlich Daten der Entwicklungskohorte extrahiert, da für die Validierungskohorte der Goldstandard DXA nicht eingesetzt wurde.

5.5.5 Charakteristika der bewerteten Studien zu Risikoscores

5.5.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden werden die Studien beschrieben und wird ein Überblick zu Studiencharakteristika, Studienpopulationen und zum Referenz- und zum Indextest sowie zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen gegeben. In Tabelle 25 finden sich detaillierte Angaben zu Studiencharakteristika und in Tabelle 26 ist ausführlich dargestellt, welche Risikoscores in den Studien eingesetzt wurden. In Anhang A sind alle Details zu den Patientencharakteristika (Tabelle 58), zum Referenztest (Tabelle 59) und zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Tabelle 60) dargestellt. Die in den Studien eingesetzten Risikoscores sind ausführlich in Anhang I beschrieben.

Die 28 Studien konnten folgenden Populationen zugeordnet werden:

- Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (2 Studien),
- Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (24 Studien),
- Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (2 Studien).

Insgesamt untersuchten die Studien 19 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 definiert wurden.

5.5.5.1.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Zwei Studien aus den USA präsentierten Daten zu männlichen Kohorten (Shepherd 2007, Zimering 2007). Während Shepherd 2007 Daten der bevölkerungsbezogenen NHANES-III-Kohorte auswertete, rekrutierte Zimering 2007 eine klinische Studienpopulation der primärärztlichen Versorgung.

Die Studien untersuchten unterschiedliche Risikoscores. 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. Zimering 2007 analysierte die *Male Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation* (Mscore), eine Modifikation dieses Scores, den $Mscore_{\text{Alter-Gewicht}}$ sowie das *Osteoporosis Self-Assessment Tool* (OST).

Die Kohorten bei Shepherd 2007 waren deutlich größer (Entwicklungskohorte: N = 1497, Validierungskohorte: N = 1498) als bei Zimering 2007, der 197 Männer auswertete, wobei die Angabe zur Anzahl der eingeschlossenen Männer fehlte.

Die Männer bei Zimering 2007 waren im Mittel mit 68,4 Jahren geringfügig älter als bei Shepherd 2007 (Entwicklungskohorte: 63,8, Validierungskohorte: 64,2). Angaben zu Knochendichteausgangswerten fehlten in beiden Studien. Der Raucheranteil bei Shepherd 2007 war mit 82 % sehr 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 das Einschlussalter bei Shepherd 2007 kaum hinaus. Zimering 2007 definierte andere Erkrankungen, die eine Teilnahme an der Studie oder die Durchführung von Referenz- oder Indextest nicht zuließen.

Die Durchführung des Referenztests mit zentraler DXA erfolgte in beiden Studien mit demselben Gerät an der Hüftregion. Für die Bildung von T-Scores wurde bei Zimering 2007 als Referenzkollektiv die NHANES-III-Kohorte herangezogen, bei Shepherd 2007 fehlte die Angabe. Tägliche Qualitätssicherungsmaßnahmen wurden erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben. Angaben zur Präzision der Referenzmessung fehlten in beiden Studien.

5.5.5.1.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Von den 24 eingeschlossenen Studien, die weibliche Populationen untersuchten, wurden 12 Studien in den USA oder in Kanada, eine Studie in Australien und 11 Studien in Europa (Schweiz, Belgien, Großbritannien, Dänemark, Italien, Spanien, Türkei) durchgeführt. Die Rekrutierung in 15 Studien erfolgte aus der klinischen bzw. hausärztlichen Routineversorgung heraus. Ausnahmen bildeten 2 Studien, in denen die Probandinnen bevölkerungsbezogen rekrutiert wurden (Ayers 2000, Richey 2004a), sowie 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 nächsten Absatz werden die Ursprungskohorten kurz beschrieben, zu Details zu DOES siehe Abschnitt 5.6.2 (Teilziel 4). Vier der Studien wurden auch zur Untersuchung anderer Indexverfahren in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Während Cook 2005 und Ayers 2000 auch den Ultraschall untersuchten (siehe Abschnitt 5.5.1), Ayers 2000 außerdem auch noch die Kombination Ultraschall + SCORE, betrachtete Gasser 2005 die RA und OSTEODENT sowohl die Panoramaaufnahme des Kiefers sowohl alleine als auch in Kombination mit dem Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) (siehe jeweils Abschnitt 5.5.7).

CaMos war eine prospektive bevölkerungsbezogene multizentrische kanadische Kohortenstudie, die 5 Jahre dauerte und den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren für Osteoporose, Knochendichtemessungen und Frakturen untersuchen sollte. Es wurde eine zufällige Stichprobe anhand von Telefonbucheinträgen gezogen. Die Personen wurden telefonisch kontaktiert und zu einem professionellen Interview und 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 Cadarett 2000 wurden Daten von nur 3 Zentren herangezogen, und für Cadarett 2001 waren es 6 Zentren. Für Cadarett 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 25).

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 aus 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 15 verschiedene Risikoscores bzw. diagnostische Kriterienkataloge für Frauen untersucht, die im Detail in Tabelle 26 dargestellt sind.

Bei 18 Studien handelte es sich bei der Untersuchungspopulation explizit 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 66 Jahren. Ngyuen 2004, Mauck 2005 und Von Mühlen 1999 schlossen allerdings etwas ältere Frauen ein, wobei sich die ältesten Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 72,5 Jahren in der Studie Von Mühlen 1999 befanden. Rud 2005 untersuchte Frauen, die im Mittel erst 50,5 Jahre alt waren. Nur in 5 Studien (Ayers 2000, Gnudi 2005, Goemaere 1999, Martinez-Aguilá 2007, Ungar 2000) wurden mittlere Knochendichteausgangswerte, ausgedrückt in T- oder Z-Scores, berichtet. Diese wiesen, wie in dieser Altersgruppe zu erwarten ist, auf eine erniedrigte Knochendichte hin. Nur 3 Studien enthielten zur Verteilung möglicher Risikofaktoren für Osteoporose keine Angaben (Russell 2001, Salaffi 2005, OSTEODENT).

Bis auf 2 Ausnahmen (Cook 2005, Gnudi 2005) wurde jeweils das Alter der Probandinnen als Einschlusskriterium definiert, das zumeist bei über 45 Jahren lag. Zusätzlich wurden mehrheitlich der menopausale Status und die Vollständigkeit der auszuwertenden Datensätze

als Einschlusskriterien definiert. Ein häufiges Ausschlusskriterium waren die Knochendichte beeinflussende Krankheiten und / oder Medikationen. In 2 Studien (Cook 2005, Russell 2001) sollte eine möglichst unselektierte weibliche Population untersucht werden.

Die Durchführung des Referenztests unterschied sich zwischen den Studien hinsichtlich der eingesetzten Gerätetypen, der Messorten, der herangezogenen Referenzpopulationen und der Angaben zur Qualitätssicherung. Der Referenztest wurde an 3 Lokalisationen (Hüfte, Schenkelhals, LWS) vorgenommen. In 16 Studien wurde dieser an mehreren Messorten durchgeführt. In 12 dieser Studien war zur Diagnosestellung einer niedrigen Knochendichte oder Osteoporose (gemäß WHO-Kriterien) ein auffälliges Ergebnis an einem Messort ausreichend. Vier Studien präsentierten Auswertungen für Einzelmessorte. Zur Generierung von T-Scores wurden in 15 Studien Herstellerangaben und in 8 Studien eigene Referenzpopulationen herangezogen. Nur bei Cadarette 2004 fehlten Angaben zur Referenzpopulation. Angaben zu durchgeführten Qualitätssicherungsmaßnahmen fehlten in 9 Studien gänzlich. Zwei Studien (Cadarette 2001, Ungar 2000) enthielten einen entsprechenden Referenzverweis und in 4 weiteren Studien (Ayers 2000, Gourlay 2005, Lydick 1998, Martinez-Aguilá 2007) war die Beschreibung nur wenig aussagekräftig.

5.5.5.1.3 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 I). Dieser wurde speziell für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt.

Die 287 Personen bei Haugeberg 2002 waren mit einem mittleren Alter von 57,6 Jahren 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 25: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Studiencharakteristika

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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
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
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Ayers 2000	Massachusetts, USA	per öffentliche Zeitungsanzeige / Universitätskrankenhaus, Orthopädisches Zentrum	312 postmenopausale Frauen	Alter: ≥ 50 Jahre postmenopausal	n. g.
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

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
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
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 Medika- tion (außer: Hormone)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
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
Gasser 2005	Bern, Schweiz	90 beteiligte Hausarztpraxen / Universitätskrankenhaus, Poliklinik	415 postmenopausale Frauen	Alter: > 45 Jahre postmenopausal vorliegender Risikofaktor ^p	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
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 ^q
Goemaere 1999	Gent und Lüttich, Belgien	Routineversorgung der beteiligten Hausärzte / 2 beteiligte universitäre Studienzentren	300 postmenopausale Frauen ^f	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 ^s	Paget'sche Erkrankung, fortgeschrittene Arthrose

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Gourlay 2008	Baltimore (Maryland), Minneapolis (Minnesota), Monongahela Valley (Pennsylvania), Portland (Oregon), USA	Teilpopulation der SOF- Kohorte (= Ursprungsko- horte); Sekundäranalyse / multizentrisch: 4 Zentren der populationsbezoge- nen SOF-Studie	7617 ambulante Frauen	Alter: ≥ 65 Jahre technisch adäquat durchgeführte Knochendichtemessungen vollständige Daten	beidseitiger Hüftgelenkersatz
Lydick 1998	Pennsylvania, USA	106 beteiligte Kooperations- einrichtungen ^t / n. g.	1424 postmenopausale Frauen	Alter: > 45 Jahre postmenopausal ^u	Traumata, Skoliose, metabolische Knochenerkrankungen ^v , Nierendysfunktion ^w Krebserkrankungen mit Metastasenbildung am Knochen
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.

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Mauck 2005	Rochester, Minnesota, USA	nach Alterskriterien ausgewählte Teilpopulation der populationsbezogenen Rochester-Kohorte (Ursprungkohorte), Sekundäranalyse	202 postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet	Alter: > 45 Jahre postmenopausal	Demenz, Schwangerschaft, Exposition mit Röntgenstrahlen ^x
Nguyen 2004	Dubbo, Australien	Teilpopulation der populationsbezogenen DOES-Kohorte (Ursprungkohorte), Sekundäranalyse	410 postmenopausale Frauen ^y	Alter: > 60 Jahre weiblich postmenopausal	die Knochendichte beeinflussende Medikation
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
Richy 2004a	Lüttich, Belgien	öffentliches Osteoporosescreeing	407 postmenopausale Frauen ^f	Alter: \geq 45 Jahre	vorbestehende Diagnose einer Osteoporose, Paget'sche Erkrankung, rheumatoide Arthritis, die Knochendichte beeinflussende Medika- tion (außer: Hormone)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Rud 2005	n. g., Dänemark	per Fragebogen / Teilpopulation der multizentrischen, populationsbezogenen DOPS-Kohorte (Ursprungkohorte), 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 ^z 2) Alter: 45-52 Jahre, vorbestehende Hysterektomie, erhöhtes FSH ^z	metabolische Knochenkrankungen ^{aa} , gegenwärtige ^{bb} Östrogen- 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 ^{cc}
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 ^{dd}

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Ungar 2000	Hamilton, Toronto, Ontario, Quebec, Calgary, Alberta, Kanada	multizentrisch: 20 betei- ligte Hausarztpraxen / ambulant	313 postmenopausale Frauen	Alter: 50-70 Jahre ambulante postmeno- pausale ^{ec} Frauen jeder Ethnie	Diagnose von bzw. Belege für Knochenerkrankungen ^{ff} , beidseitige Hüftprothesen, Skoliose, „body trauma“ ^{egg} , orthopädische Eingriffe, Krebs ^{hh} , Nierendysfunktion ⁱⁱ , Bisphosphonat, Vitamin D ^{jj} , Therapie zur Prävention oder Behandlung einer Osteoarthritis, Thyroid- Hormon-Therapie oder Thyreotoxikose
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 ^{kk}	n. g.
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>					
Haugeberg 2002	Oslo, Norwegen	RA-Registerdaten, hieraus rekrutierte Follow-up-Stichprobe ^{ll} , Sekundäranalyse	287 Frauen und Männer mit Rheumatoider Arthritis	Alter: 20-70 Jahre rheumatoide Arthritis	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Nolla 2001	Barcelona, Spanien	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, Rheumatologisches Zentrum	128 postmenopausale Frauen mit rheumatoider Arthritis	Dauer der Erkrankung ^{mm} : > 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; SERMs = selektive Östrogene-Rezeptor-Modulatoren; 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.

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.

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.

Tabelle 25: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

o: Aufgrund natürlicher oder unnatürlicher Ursachen.

p: Hypogonadismus, gastrointestinale Erkrankungen, Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden (> 3 Monate, $> 7,5$ mg Prednisolon pro Tag), Hysterektomie, Ovariectomie, niedrige tägliche Kalziumzufuhr, positive Familiendisposition, Nikotinmissbrauch (> 10 Zigaretten pro Tag), Substitution mit Thyroidhormonen und / oder potenzielle Manifestationen einer Osteoporose (Frakturen nach Bagateltraumen oder Reduktion der Körpergröße um mehr als 3,5 cm).

q: Auch Behandlung mit Glukokortikosteroiden und / oder Hormonersatztherapie (auch ehemalige Hormonersatztherapie).

r: Hier handelt es sich um die Anzahl der ausgewerteten Personen. Wie viele Teilnehmer ursprünglich eingeschlossen wurden, ist unklar.

s: Nach Sedrine et al. 2001 [175].

t: Akademische und öffentliche Einrichtungen, spezialisiert auf: Familienmedizin, geriatrische und innere Medizin, Endokrinologie, Rheumatologie, Gynäkologie.

u: Amenorrhöisch seit mehr als 6 Monaten.

v: Außer Osteoporose.

w: Serumkreatinin $> 2,5$ mg/dL.

x: Diese Ausschlusskriterien sind als Selektionskriterien der Ursprungskohorte berichtet worden.

y: Es wurden nur für die Validierungskohorte Daten extrahiert, da Angaben von Gütekriterien nur für diese Gruppe berichtet wurden.

z: Follikel stimulierendes Hormon (FSH) > 2 SD über dem prämenopausalen Mittelwert.

aa: Inklusive Osteoporose.

bb: Inklusive der letzten 3 Monate.

cc: Unselektierte Stichprobe.

dd: Ovariale Hormone, Kalzitinin, Bisphosphonate, Fluoride

ee: Amenorrhöisch > 1 Jahr

ff: Z. B. Osteoporose, Hyper- oder Hypoparathyroidismus, Paget'sche Erkrankung, Osteomalazie, Osteodystrophie, Osteogenesis imperfecta.

gg: Dies wurde nicht näher erläutert, es ist davon auszugehen, dass Frakturen gemeint sind.

hh: Mit Metastasenbildung am Knochen.

ii: Serumkreatinin > 150 μ mol/L.

jj: ≥ 1000 Einheiten pro Tag.

kk: Jeweils 30 Probandinnen < 65 Jahren und > 65 Jahre.

ll: Follow-up nach 2 Jahren, Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Werte aufgenommen. Alle Probanden, für die vollständige Datensätze vorlagen wurden in die Analyse eingeschlossen.

mm: rheumatoide Arthritis.

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Shepherd 2007	MORES	Alter, Gewicht, COPD	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu ^c
Zimering 2007	Mscore	Alter, Gewicht, bestehende Vorfrakturen, vorbestehendes Emphysem, vorbestehende Magenentfernung	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu ^c
		Alter, Gewicht	OST ≤ 2 OST ≤ 3 OST ≤ 4		ja
	Mscore _{Alter-Gewicht}	Alter, Gewicht	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu ^c
OST Ayers 2000	SCORE	Alter, Gewicht, Größe, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie ^d	SCORE ≥ 6	postmenopausale Frauen ^e ≥ 45 Jahre	ja
Cadarette 1999	SCORE ^f	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	Optimaler Trennwert: SCORE ≥ 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
Cadarette 2000	ORAI ^g	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu ^c	trifft nicht zu ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung	
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>						
Cadarette 2001	NOF	Gewicht, Frakturen nach Bagatelltrauma im Alter von > 40 Jahren, familiäre Vorgeschichte, aktuelles Rauchen	NOF ≥ 1	postmenopausale Frauen	nein	
		Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogen-therapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6	postmenopausale Frauen	ja	
	SCORE	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogen-therapie	ORAI ≥ 9	überwiegend kaukasische ^h Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	ABONE	Alter, Gewicht, Östrogen-therapie	ABONE ≥ 2	postmenopausale Frauen	nein	
	Gewichtskriterium	Körpergewicht in kg	Gewicht < 70 kg	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre ⁱ	nein	
Cadarette 2004	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogen-therapie	ORAI > 8 niedriges Risiko: < 9 moderates Risiko: 9-17 hohes Risiko: > 17	überwiegend kaukasische ^h Frauen ≥ 45 Jahre	ja	
	OSTVersion 1	Alter, Gewicht ^j	OSTVersion < 2 niedriges Risiko: > 1 moderates Risiko: -3-1 hohes Risiko: < -3	kaukasische postmenopausale Frauen ^{k, 1}	ja	
	Gewichtskriterium	Gewicht	Gewicht < 70kg	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre ⁱ	nein	

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Cass 2006	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI \geq 9	n. g.	ja
	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE \geq 6	n. g.	ja
Cook 2005	OST	Alter, Gewicht	OST \leq 2 sowie Gegenstand der Untersuchung	kaukasische postmenopausale Frauen ^{k,1}	ja
	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI \geq 8 sowie Gegenstand der Untersuchung	überwiegend kaukasische ^h Frauen \geq 45 Jahre	ja
	OSIRIS	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, Östrogentherapie	OSIRIS \leq 2 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen im Alter von 60-80 Jahren	ja
	SOFSURF	Alter, Gewicht, postmenopausale Frakturen, Raucherstatus ^m	SOFSURF \geq 0 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen \geq 65 Jahre (EPIDOS-Kohorte)	ja
			Alter, Gewicht, Frakturen rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE \geq 8 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen \geq 45 Jahre
SCORE	Gewichtskriterium	Gewicht	Gegenstand der Untersuchung	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre ⁱ	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Gasser 2005	Kostenübernahme-kriterien in der Schweiz zur DXA-Messung ⁿ	klinisch abgesicherte Osteoporose ^o , Frakturen nach Bagatelltrauma, Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden, Hypogonadismus, gastrointestinale Erkrankungen, primärer Hyperparathyroidismus, Osteogenesis imperfecta	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu
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. ^p	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

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Goemaere 1999	Selbstaussfüllfragebogen („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 ^q , Raucherstatus, Kaffeekonsum, Alkoholkonsum, Sonnenexposition, Milchprodukteverzehr	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	nein
Gourlay 2005	OST	Alter, Gewicht	OST < 2 ^f	860 asiatische Frauen im Alter von durchschnittlich 62,3 Jahren, 100 % postmenopausal, populationsbezogene Stichprobe ^l	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
		Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6 ^s SCORE > 7 ^t sowie Gegenstand der Untersuchung	1279 US-amerikanische Frauen, klinisches Sample ^u	ja

SCORE

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Gourlay 2005 (Fortsetzung)	OSIRIS	Alter, Gewicht, Vorfrakturen Gourlay 2005 (Fortsetzung), Östrogentherapie	OSIRIS < 1 ^f	kaukasische Population aus Belgien ^v	ja
Gourlay 2008 ^w	OST	Alter, Gewicht	OST ≤ -1 sowie Gegenstand der Untersuchung	asiatische postmenopausale Frauen ^l	ja
Lydick 1998 ^x	SCORE	Alter, Gewicht, rheumatoide Arthritis, Vorfrakturen, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu ^c
Martinez- Aguilá 2007	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 9	überwiegend kaukasische ^h Frauen ≥ 45 Jahre	ja
		Alter, Gewicht	OST ≤ 1	kaukasische postmenopausale Frauen ^{k,1}	ja
	OSIRIS	Alter, Gewicht, Östrogentherapie, bestehende Vorfrakturen	OSIRIS ≤ 1	kaukasische Population aus Belgien ^v	ja
OST	Gewichtskriterium ⁱ	Gewicht	BWC < 70 kg	175 schwedische Frauen 28-74 Jahre ⁱ	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Mauck 2005	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6	postmenopausale Frauen ^c im Alter von ≥ 45 Jahren	ja
	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogentherapie	ORAI ≥ 9	überwiegend kaukasische ^h Frauen ≥ 45 Jahre	ja
	NOF	Alter, Gewicht, Frakturen nach Bagatelltrauma, familiäre Vorgeschichte ^y , Raucherstatus	NOF ≥ 1	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre ^z	nein
Nguyen 2004 ^{aa}	DOEScore	Alter, Gewicht, bestehende Vorfrakturen	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu	trifft nicht zu ^c
	^{bb}	Alter, Gewicht ^{cc}	OST < -1	vermutlich postmenopausale asiatische Frauen > 45 Jahre ^{dd}	ja
	SOF SURF	Alter, Gewicht, postmenopausale Frakturen, Raucherstatus ^{ee}	Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 65 Jahre (EPIDOS-Kohorte) ^{ff}	ja
	OST	ORAI	nach Cadarette 2000	Gegenstand der Untersuchung	überwiegend kaukasische ^h Frauen ≥ 45 Jahre
OSTEO-DENT	OSIRIS	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, Östrogentherapie	OSIRIS $\leq +1$	kaukasische Population aus Belgien ^v	ja
Richy 2004 ^{ag}	ORACLE	QUS UBPI, Alter, BMI, bestehende Vorfrakturen, Hormonersatztherapie (aktuell)	Gegenstand der Untersuchung	trifft nicht zu ^c	trifft nicht zu ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Rud 2005	OST	Alter, Gewicht	$T \leq -2,0$; $T \leq -2,5$: OST < 2 ^{hh} sowie Gegenstand der Untersuchung	kaukasische postmenopausale Frauen	ja
	ORAI	Alter, Gewicht, Östrogen Therapie	Messorte SH oder LWS: $T \leq -2,0$; $T \leq -2,5$: ORAI > 8 sowie Gegenstand der Untersuchung	überwiegend kaukasische ^h Frauen ≥ 45 Jahre	ja
		Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogen Therapie, ethnische Herkunft	Messort SH: $T \leq 2,0$: SCORE > 6 $T \leq 2,5$: SCORE > 7 ⁱⁱ	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
SCORE		BMI, Fragilitätsfrakturen ^{jj} , rheumatoide Arthritis, Alter bei Eintritt der Menopause, sekundäre Amenorrhoe, familiäre Vorgeschichte, COPD, Immobilität	Vorliegen mindestens eines Risikofaktors CFMRF > 0	n. g.	nein
CFMRF					
Russell 2001	SCORE	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogen Therapie, 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

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studien-name	Indextest ^a	Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^b	Referenzkollektiv	Validierung
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Ungar 2000	SCORE _{Kanadische Version} ^{kk}	Alter, Gewicht, Vorfrakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	Alter 50-59 Jahre: SCORE > 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
Von Mühlen 1999	SCORE	Alter, Gewicht, rheumatoide Arthritis, Vorfrakturen, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE ≥ 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
Yaraman 2003	SCORE	Alter, Gewicht, rheumatoide Arthritis, Vorfrakturen, Östrogentherapie, ethnische Herkunft	SCORE > 6 sowie Gegenstand der Untersuchung	postmenopausale Frauen ≥ 45 Jahre	ja
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>					
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

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

ABONE = Age, Body Size, No Estrogen; BMI = Body-Mass-Index; 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

- a: Name des Scores. Operationalisierungen finden sich in Anhang I.
- 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: Die Studie wurde zur Entwicklung und Validierung des Instruments angelegt.
- d: 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.
- e: Eingeschlossene Probandinnen: N = 259 (Auswertungen für N = 208 [80 %] mit postmenopausalem Status). Für N = 207 lagen BMD-Messungen vor (44 % mit geringer Knochendichte [$T \leq -2,0$] am Messort Schenkelhals).
- f: Validierung des Scores auf Basis der Daten der CaMos-Studie für weibliche kanadische postmenopausale Population (N = 398).
- g: 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).
- h: 94 % kaukasischer Herkunft, 3,1 % asiatischer Herkunft und 2,9 % anderer Herkunft (gemäß Cadarette 2000)
- i: Nach Michaëlsson et al. 1996 [191].
- j: Generierung des Scores: $0,2 * (\text{Gewicht in kg} - \text{Alter in Jahren})$, Ergebnis ohne Angabe von Dezimalstellen.
- k: Nach Geusens et al. 2002 [192].
- l: Entwickelt wurde der Score ursprünglich von Koh et al. 2001 [193] für weibliche asiatische Populationen.
- m Anders als von Schwartz et al 2006 [194] 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.
- n: Es werden allerdings nicht die zum Zeitpunkt der Studie geltenden Kriterien bei Gasser 2005 untersucht.
- o: Dokumentierte Reduktion der Körpergröße.
- p: Es wird kein Score mit Schwellenwert entwickelt. Es gibt mehrere Angaben zu Werten für „PPL-BMD“ (= Predicted Probability to have low BMD).
- q: Schilddrüsenüberfunktion, Hepatitis, Diabetes mellitus
- r: Angelegter Trennwert in der Publikation zur Studie Richy et al 2004 [174] (gilt nicht für die Subgruppenanalysen aus Gourlay et al. 2005 [173]).
- s: Angelegter Trennwert in der Publikation zur Studie Sedrine et al. 2001 [175] (gilt nicht für die Subgruppenanalysen aus Gourlay et al. 2005 [173]).
- t: Richy et al. 2004 [174] beschrieb zwar, den Trennwert SCORE > 7 zu untersuchen, die Ergebnisse bezogen sich dann allerdings auf SCORE ≥ 7 .

Tabelle 26: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

u: 50 % Allgemeinmedizin, 20 % Endokrinologie, 20 % Rheumatologie, 10 % Gynäkologie, 100 % postmenopausal.

v: Nach Richy et al 2004 [174].

w: 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.

x: 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.

y: Laut NOF: Hüft-, Handgelenks- oder Frakturen der Wirbelsäule der Eltern ab dem 50. Lebensjahr. Diese Daten wurden in der CaMos-Studie jedoch nicht erhoben.

z: Nach Cadarette et al. 2001 [167].

aa: Studie zur Entwicklung und Validierung des DOEScores. Allerdings wurden nur die Ergebnisse der Validierungskohorte berichtet.

bb: In der vorliegenden Studienpublikation als „FOSTA“ beschrieben (vgl. auch Anhang I).

cc: In der Studienpublikation fehlt diese Angabe zwar, da allerdings der Fragebogen FOSTA (= OST) angegeben ist, erfolgte dieser Rückschluss.

dd: Dies wurde nicht explizit beschrieben. Der Rückschluss beruht auf dem von den Autoren beschriebenen Trennwert.

ee: In Publikation nicht explizit beschrieben.

ff: Der Publikation sind hierzu keine Angaben zu entnehmen. Rückschluss nach Cook et al. 2005 [51] möglich.

gg: In dieser Studie wurde zwar auch OST untersucht, allerdings waren hierfür die für den vorliegenden Bericht relevanten Zielgrößen nicht berichtet.

hh: Laut Publikation soll dieser Trennwert laut Validierungsstudie für den Schenkelhals gelten. Die Validierungsarbeit [192] beschreibt diesen Trennwert allerdings für die Wirbelsäule. Für den Schenkelhals gilt der Trennwert < 1 .

ii: Für diesen geplanten Trennwert wurden dann allerdings keine Ergebnisse berichtet.

jj: An: Handgelenk, Hüfte, Wirbelsäule, Rippen, Oberarm, Becken.

kk: Die kanadische Version unterscheidet sich darin, dass der von Lydick et al. 1998 [177] entwickelte englischsprachige Score auf Französisch übersetzt wurde.

5.5.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 27 ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien ohne Unterteilung in Studien- und Endpunktebene dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). In Tabelle 61 (siehe Anhang A) finden sich darüber hinaus die Details zur Einschätzung der Kriterien zur Übertragbarkeit.

5.5.5.2.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Das Verzerrungspotenzial der Studien Shepherd 2007 und Zimering 2007 muss als hoch eingestuft werden, da in beiden Studien das Verhältnis von eingeschlossenen zu ausgewerteten Personen unklar blieb: Shepherd 2007 machte keine Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer, bei Zimering 2007 fehlten Angaben zur Größe der eingeschlossenen Population. Weiterhin fehlten in beiden Studien Angaben zur verblindeten Ergebnisinterpretation des Indextests.

5.5.5.2.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für 9 der 24 Studien als hoch eingestuft. In 5 Studien (Cook 2005, Gasser 2005, Goemaere 1999, 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. Bei Cook 2005 und Goemaere 1999 kam hinzu, dass Angaben zur Anzahl ausgewerteter Personen fehlten. Bei Gasser 2005 fehlten Angaben zum zeitlichen Abstand der Durchführung von Referenz- und Indextest. Lydick 1998 und Richy 2004a berichteten ausschließlich Ergebnisse einer Entwicklungskohorte, sodass hier 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 führen die fehlenden Informationen zur Anzahl ausgewerteter Personen zur Ableitung des hohen Verzerrungspotenzials.

Neben diesen Aspekten, die zur Einschätzung des hohen Verzerrungspotenzials führen, kann für 21 Studien angenommen werden, dass zwischen der Durchführung von Index- und Referenztest nicht mehr als jeweils 6 Monate lagen – diese Annahme war allerdings bei 16 Studien (vgl. Tabelle 27: „(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 Risikofaktoren im Mittel 1,5 Jahre deswegen erfolgt an dieser Stelle eine negative Bewertung.

Neben Gasser 2005 (siehe oben) blieb auch bei Martinez-Aguilá 2007 der zeitliche Abstand beider Messungen unklar.

In 17 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.

5.5.5.2.3 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 keine Validierung vor. Beiden Publikationen sind keine Anhaltspunkte zur verblindeten Interpretation des Indextestergebnisses zu entnehmen.

Tabelle 27: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials^a

Studiename	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
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>						
Shepherd 2007	(ja) ^d	unklar ^e	unklar ^f	ja ^g	ja	hoch ^h
Zimering 2007	(ja) ⁱ	unklar ^f	unklar ^{f, j}	ja	ja	hoch ^h
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>						
Ayers 2000	(ja) ⁱ	ja	unklar ^f	ja	ja	niedrig
Cadarette 1999	(ja) ^d	ja	unklar ^f	ja	ja	niedrig
Cadarette 2000	(ja) ^d	ja	entfällt	ja ^g	ja	niedrig
Cadarette 2001	(ja) ^d	ja	unklar ^{f, k}	ja	ja	niedrig
Cadarette 2004	(ja) ⁱ	ja ^m	entfällt	ja	ja	niedrig
Cass 2006	(ja) ⁿ	ja	unklar ^{f, o}	ja	ja	niedrig
Cook 2005	(ja) ⁱ	unklar ^e	unklar ^{f, p}	(nein) ^q	nein ^r	hoch ^s
Gasser 2005	unklar ^t	ja	unklar ^f	nein ^u	ja	hoch ^v
Gnudi 2005	(ja) ⁱ	ja	unklar ^f	ja ^g	ja	niedrig
Goemaere 1999	(ja) ⁱ	unklar ^f	unklar ^f	nein ^w	ja	hoch ^s
Gourlay 2005	(ja) ^d	ja	unklar ^{f, o}	(nein) ^x	nein ^y	hoch ^z
Gourlay 2008	nein ^{aa}	ja ^{bb}	entfällt	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)^a

Studiename	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
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>						
Lydick 1998	ja	ja ^{cc}	unklar ^f	ja	nein ^{dd}	hoch ^{dd}
Martinez-Aguilá 2007	unklar ^{ee}	ja	entfällt	ja	ja	niedrig
Mauck 2005	(ja) ^{ff}	ja	ja	ja	ja	niedrig
Nguyen 2004	(ja) ⁱ	ja	unklar ^{f, gg}	(ja) ^{hh}	ja	niedrig
OSTEODENT	ja	ja	entfällt	ja	ja	niedrig
Richy 2004a	ja	unklar ^f	entfällt	ja	nein ^{dd}	hoch ^{dd}
Rud 2005	(ja) ⁱ	ja	unklar ^{f, ii}	(ja) ^{jj}	nein ^{kk}	niedrig
Russell 2001	(ja) ⁱ	ja	unklar ^f	(ja) ^{ll}	ja	niedrig
Salaffi 2005	ja	unklar ^e	entfällt	ja	ja ^{mm}	hoch ⁿⁿ
Ungar 2000	ja	ja	unklar ^f	(nein) ^q	ja	hoch ^v
Von Mühlen 1999	(ja) ⁱ	ja	unklar ^f	(nein) ^{oo}	ja	hoch ^v
Yaraman 2003	(ja) ⁱ	ja	unklar ^f	(ja) ^{ll}	ja ^{pp}	niedrig
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>						
Haugeberg 2002	nein ^{qq}	ja	unklar ^f	(nein) ^{oo}	nein ^{rr}	hoch ^v
Nolla 2001	ja	unklar ^e	unklar ^f	ja	nein ^{rr}	hoch ^h

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“.

Tabelle 27: Teilziel 3: Indextext: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

- c: Da die DXA (Referenztest) voll automatisiert durchgeführt wird, erübrigt sich eine doppelseitige Verblindung.
- d: Analyse von Registerdaten bzw. Krankenakten, die vermutlich Daten für die Risikoscores und zur Knochendichtemessung enthielten, die zeitnah erhoben wurden
- e: 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.
- f: Hierzu fanden sich keine hinreichenden Angaben.
- g: Die Bewertung gilt für die Ergebnisse der Validierungskohorte und nicht die der ebenfalls dargestellten Entwicklungskohorte.
- h: Mehrere Kriterien blieben unklar, insbesondere die Angaben zur Ausfallrate.
- i: Durchführung der DXA und Erhebung klinischer Daten erfolgten vermutlich zeitnah (prospektiv geplant).
- j: Gilt ausschließlich für MSCORE, der eine subjektive Komponente enthält (vorbestehendes Emphysem).
- k: Gilt für NOF (subjektive Komponente: aktueller Raucherstatus) und SCORE (rheumatoide Arthritis).
- l: Gewicht und Alter wurden dem Bericht der Knochendichtemessung entnommen
- m: Ca. 10 % der Personen hatten keinen Östrogenwert. Dies wurde dann konservativ als „keine Östrogentherapie“ geschätzt und der fehlende Wert entsprechend ersetzt.
- n: Durchführung der DXA und Erhebung klinischer Daten erfolgten vermutlich zeitnah (prospektiv geplant), zusätzlich wurde der Begriff „cross-sectional“ genannt.
- o: Gilt für SCORE (rheumatoide Arthritis: Diagnose bzw. Angabe enthält subjektive Komponente).
- p: Gilt für SOFSURF (subjektive Komponente: aktueller Raucherstatus) und SCORE (rheumatoide Arthritis).
- q: Berichtete Trennwerte waren mehrheitlich ausgewähltes Ergebnis einer ROC-Analyse und nicht vorab festgelegt.
- r: 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.
- s: Mehrere Kriterien blieben unklar oder wurden negativ bewertet, insbesondere Angaben zur Ausfallrate und Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung.
- t: Nicht beschrieben
- u: Im Ergebnisteil analysierte Trennwerte waren nicht validiert oder vorab definiert.
- v: Mehrere Kriterien blieben unklar oder wurden negativ bewertet, insbesondere Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung.
- w: Berichtete Trennwerte waren ausgewähltes Ergebnis einer ROC-Analyse und nicht vorab festgelegt.
- x: Statt des vorab geplanten Trennwertes wurden in den Publikationen Gourlay et. al. 2005 [173] und Richey et al. 2004 [174] teilweise andere Trennwerte im Ergebnisteil präsentiert.
- y: Dateninkonsistenz bezüglich der östrogenbehandelten Probanden zwischen den Publikationen Sedrine et al. 2001 [175] und Richey et al. 2004 [174]. Dies stellt ein Problem dar, da dies für die Berechnung des Risikoscores notwendig ist.
- z: 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.
- aa: Sekundäranalyse der SOF-Kohorte (<http://sof.ucsf.edu/public/>). Dort lag die Erhebung von Risikofaktoren und DXA mindestens 1,5 Jahre auseinander.
- bb: Sekundäranalyse, bei der nur komplette Datensätze eingeschlossen wurden.
- cc: 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.
- dd: Nur die Ergebnisse der Entwicklungskohorte wurden berücksichtigt.

Tabelle 27: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

ee: 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.

ff: Sekundäranalyse einer Teilpopulation des Rochester Epidemiology Project (= Register). Vermutlich wurden Knochendichtemessung und Erhebung der Daten zeitnah erhoben

gg: Gilt nur für SOFSURF (subjektive Komponente: aktueller Raucherstatus).

hh: Für die Scores ORAI und SOFSURF wurden nicht validierte, nicht vorab definierte Trennwerte verwendet.

ii: Gilt nur für SCORE (subjektive Komponente: rheumatoide Arthritis) und CFMRF (subjektive Komponenten: Diagnosen „COPD“ und „rheumatoide Arthritis“).

jj: 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.

kk: Anzahl der Testpositiven in Tabellenangaben der Publikation weist geringfügige Diskrepanzen auf, die nicht zu einer negativen Bewertung führen.

ll: Es wurde ein weiterer, nicht validierter und nicht vorab festgelegter Trennwert untersucht.

mm: 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.

nn: Unklare Angaben zur Ausfallrate.

oo: Einer der beiden im Ergebnisteil analysierten Trennwerte ist nicht validiert bzw. war nicht vorab definiert.

pp: Bewertung der Studie beruht auf vorliegender Übersetzung.

qq: Die Auswertungen beruhen auf einer Follow-up-Stichprobe von Mitgliedern des RA-Registers in Oslo. Follow-up nach 2 Jahren durchgeführt.

rr: Für das untersuchte Instrument liegt keine Validierung vor.

5.5.6 Ergebnisse zur Testgüte von Risikoscores

In den 28 Studien wurden insgesamt 19 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 B zusammenfassend jene Risikoscores in einem Forest Plot dargestellt, für die Punktschätzer für die Sensitivität von $\geq 85\%$ und für die Spezifität von $\geq 30\%$ berichtet wurden.

Für die vorliegende Fragestellung finden sich die detaillierten Daten zu Trennwerten und Ergebnissen zur Testgüte in Tabelle 62 in Anhang A. 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.

5.5.6.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Zwei Studien (Shepherd 2007, Zimering 2007) untersuchten insgesamt 3 verschiedene Risikoscores an Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose für den Trennwert der zentralen DXA von $T \leq -2,5$ (siehe Abbildung 32). Die Daten von Shepherd 2007 aus der Entwicklungskohorte finden sich nicht in nachfolgendem Forest Plot (siehe hierzu Tabelle 62). Die von Shepherd 2007 und Zimering 2007 beschriebenen Ergebnisse zu den jeweils verwendeten Risikoscores (MORES, Mscore, $Mscore_{\text{Alter-Gewicht}}$) im Vergleich zum Referenztest zeigten 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]. Durch den Risikoscore MORES bei Shepherd 2007 wurde der höchste Wert ermittelt. Die Fähigkeit, gesunde Personen zu identifizieren (Spezifität) lag allerdings nur zwischen 49 % und 68 % –

hier wurde der höchste Wert von Zimering 2007 für $OST \leq 2$ berichtet. Zudem wiesen beide Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Keiner der untersuchten Risikoscores erfüllt die Mindestanforderung an einen Indextest zur Anwendung bei Männern mit einem T-Score $\leq -2,5$, gemessen mit zentraler DXA.

Risikoscores
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert $T \leq -2,5$

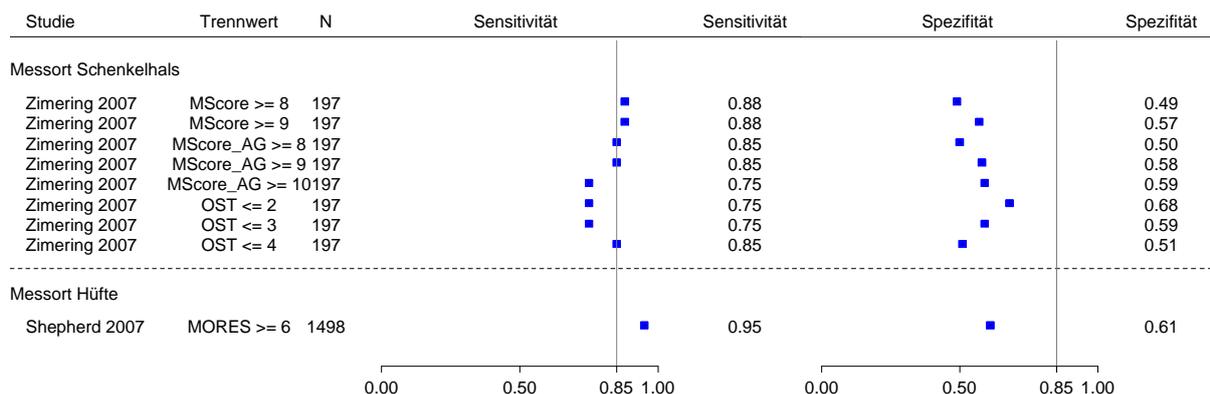


Abbildung 32: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

5.5.6.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

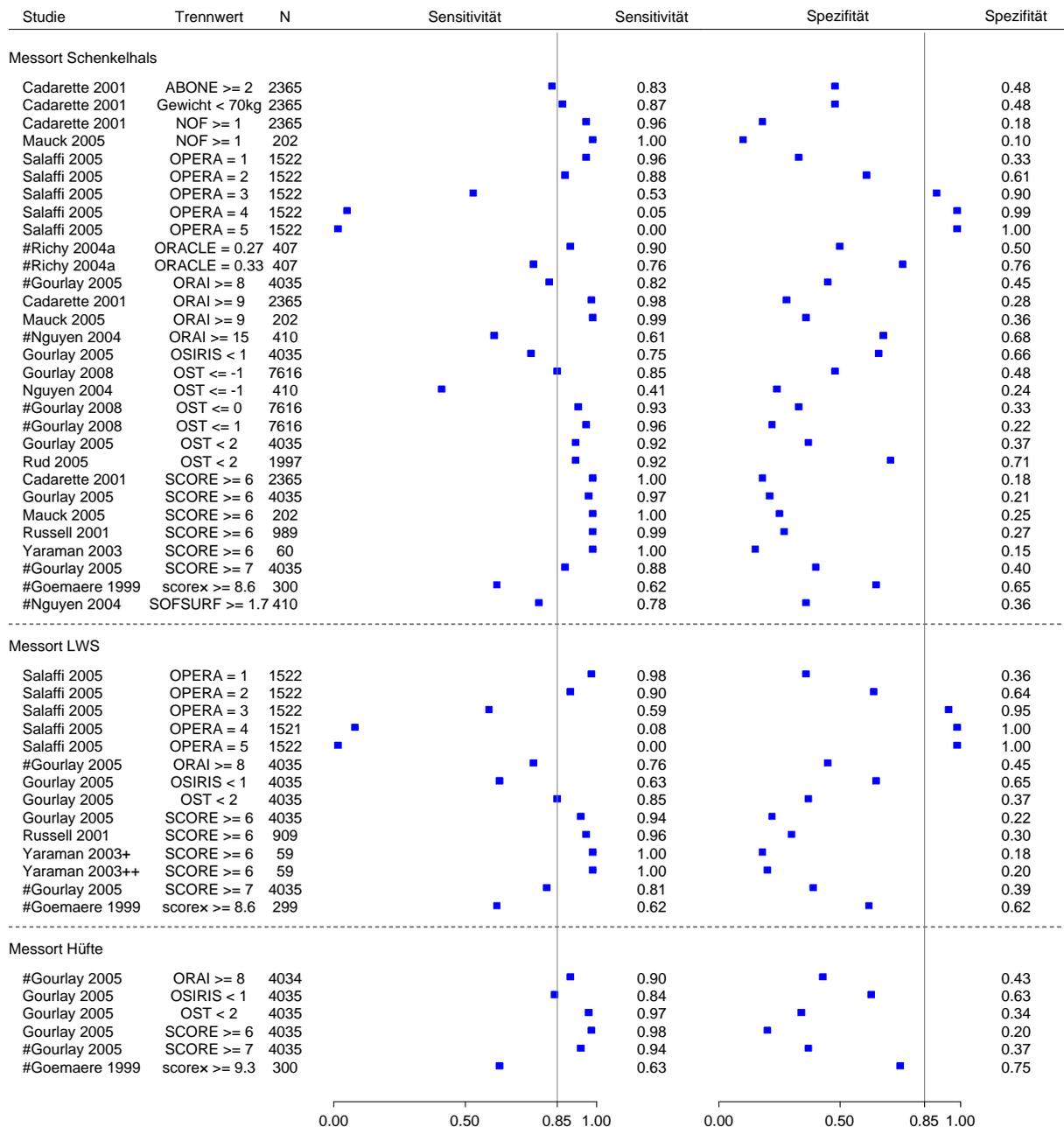
Auch für die 24 hierzu eingeschlossenen Studien ergaben sich bereits bezüglich der Referenztests erhebliche Unterschiede. Diese Unterschiede betreffen die eingesetzten Geräte, die Messorte sowie die verwendeten Trennwerte und Referenzpopulationen. Für die Messorte Hüfte, Schenkelhals und LWS wurden in den Studien insgesamt 8 verschiedene Kombinationen dieser Messorte untersucht. Die Risikoscores wurden mit den DXA-Trennwerten $T < -2,5$ und $< -2,0$ verglichen. Es wurden 15 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 nach untersuchtem Indextest unterschieden.

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

In Abbildung 33 und Abbildung 34 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, Martinez-Aguilá 2007, Mauck 2005, Russell 2001, Yaraman 2003).

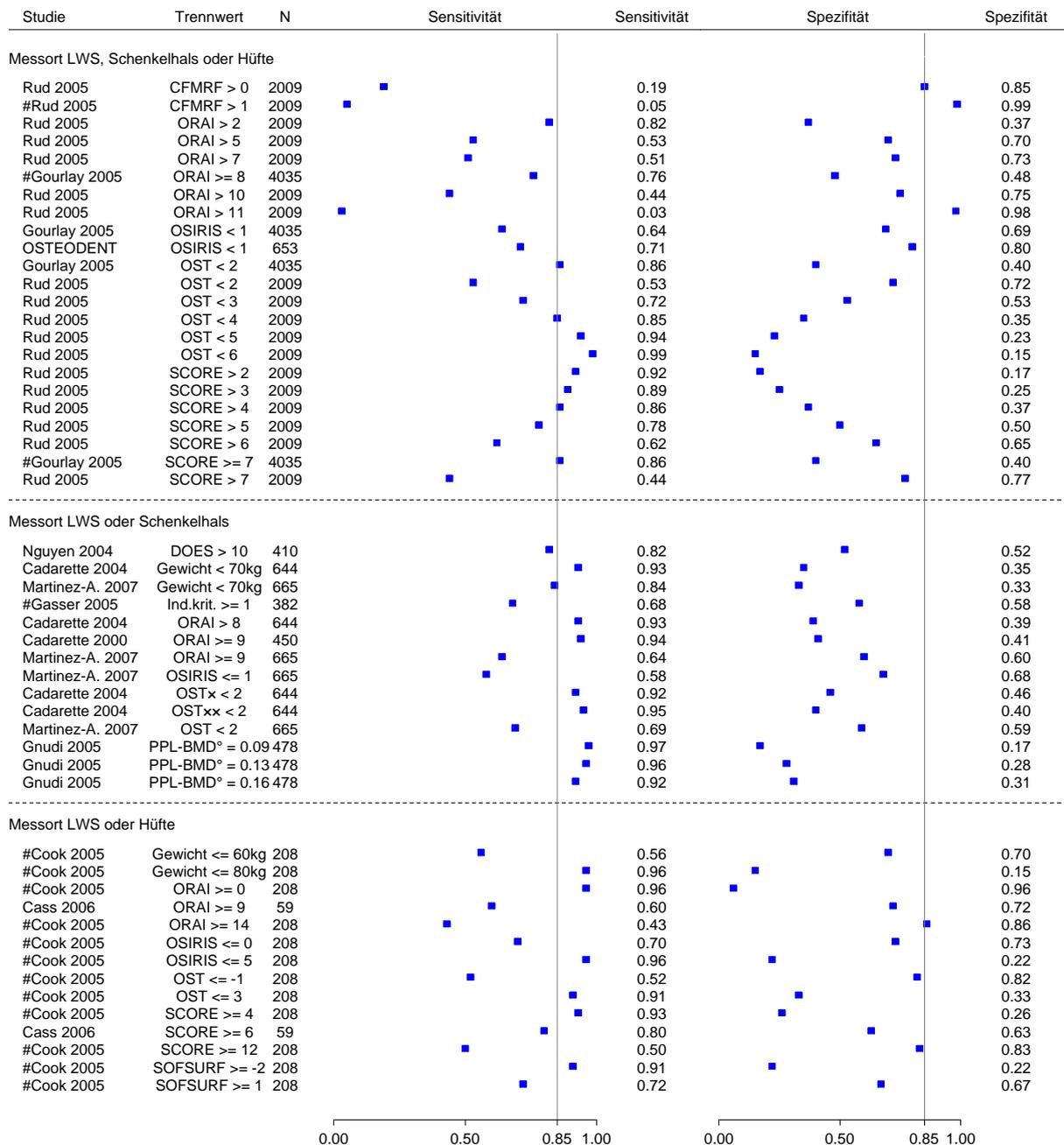
Risikoscores
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert T <= -2.5



ergebnisgesteuerte Resultate
 x Selbstaussfüllfragebogen, + Messort L1-L4, ++ Messort L2-L4

Abbildung 33: 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



ergebnisgesteuerte Resultate
x OST (Version 1), xx OST (Version 2), ° Klinische Risikofaktoren (CRFs)

Abbildung 34: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5), Teil 2

Messort der zentralen DXA: Schenkelhals

Insgesamt wurden in den Studien zu Frauen mit primärer Osteoporose 11 Indextests untersucht, wobei für SCORE und OST die meisten Studienergebnisse vorlagen.

- OST

Vier 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 \geq 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. Während Punktschätzer für die Sensitivität von 61 % bis 100 % berichtet wurden, lagen sie für die Spezifität maximal bei 68 %.

- Weitere Risikoscores

Für 8 weitere Risikoscores bzw. Kriterienkataloge lagen nur vereinzelt Ergebnisse vor. Im Folgenden werden nur einige gesondert beschrieben.

Es zeigten sich Punktschätzer für die Sensitivität von 62 % (Selbstaussfüllfragebogen von Goemaere 1999) 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 $T \leq -2,5$ 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	Studiename
$T \leq -2,5$	OST < 2	Gourlay 2005, Rud 2005
	SCORE ≥ 6	Cadarette 2001, Russell 2001, Gourlay 2005
	ORAI > 8	Cadarette 2001, Gourlay 2005

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 $T \leq -2,5$ beschrieben, die ausführlich in Abbildung 34 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 Gourlay 2005 untersuchte die diagnostische Güte des OST (Trennwert < 2). Der Punktschätzer für die Sensitivität lag bei 85 % und der für die Spezifität bei 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, Selbstaussfüllfragebogen 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.

Für den von Goemaere 1999 untersuchten Selbstaussfüllfragebogen zeigte sich bei einem DXA-Trennwert von $T < -2,5$ jeweils für die Sensitivität und Spezifität ein Schätzer von 62 %.

Die folgende Übersicht zeigte, für welche Ergebnisse der oben beschriebenen Studien ein Homogenitätstest der potenziell zu poolenden Ergebnisse berechnet werden konnte.

Trennwert DXA	Indextest und Trennwert	Studiename
$T \leq -2,5$	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 % und 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

Drei Studien lieferten Ergebnisse zur diagnostischen Güte von 5 verschiedenen Scores bzw. Kriterienkatalogen.

- OST

Gourlay 2005 und Rud 2005 beschrieben hierzu Ergebnisse zum OST < 2 . Gourlay 2005 berichtete einen höheren Schätzwert für die Sensitivität von 86 % und einen niedrigeren Wert für die Spezifität von 40 % als Rud 2005 (Sensitivität: 53 %, Spezifität: 72 %).

- 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 berichtete für einen Trennwert ORAI > 8 mit 76 % einen höheren Schätzwert für die Sensitivität als für die Spezifität mit 48 %. Rud 2005 war zu diesem ORAI-Trennwert 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 und OSTEODENT untersuchten den OSIRIS < 1 . Die Punktschätzer für die Sensitivität lagen bei 64 % und 71 % bzw. für die Spezifität bei 69 % und 80 %.

- Case finding strategy based on the presence of a major risk factor (CFMRF)

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	Studiename
$T \leq -2,5$	OST < 2	Gourlay 2005, Rud 2005

Der Homogenitätstest wies auf Heterogenität hin. Weiterführende metaanalytische Auswertungen wurden dementsprechend nicht durchgeführt.

Messort der zentralen DXA: LWS oder Schenkelhals

Fünf Studien untersuchten für diesen Messort 7 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 34 als „OSTx“) eine weitere modifizierte Variante (in Abbildung 34 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 %.

- Dubbo Osteoporosis Epidemiology Score (DOEScore), Klinische Risikofaktoren (CFR)

Diese Risikoscores 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 %.

Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit hinsichtlich der herangezogenen Referenzkollektive wurden keine metaanalytischen Berechnungen durchgeführt.

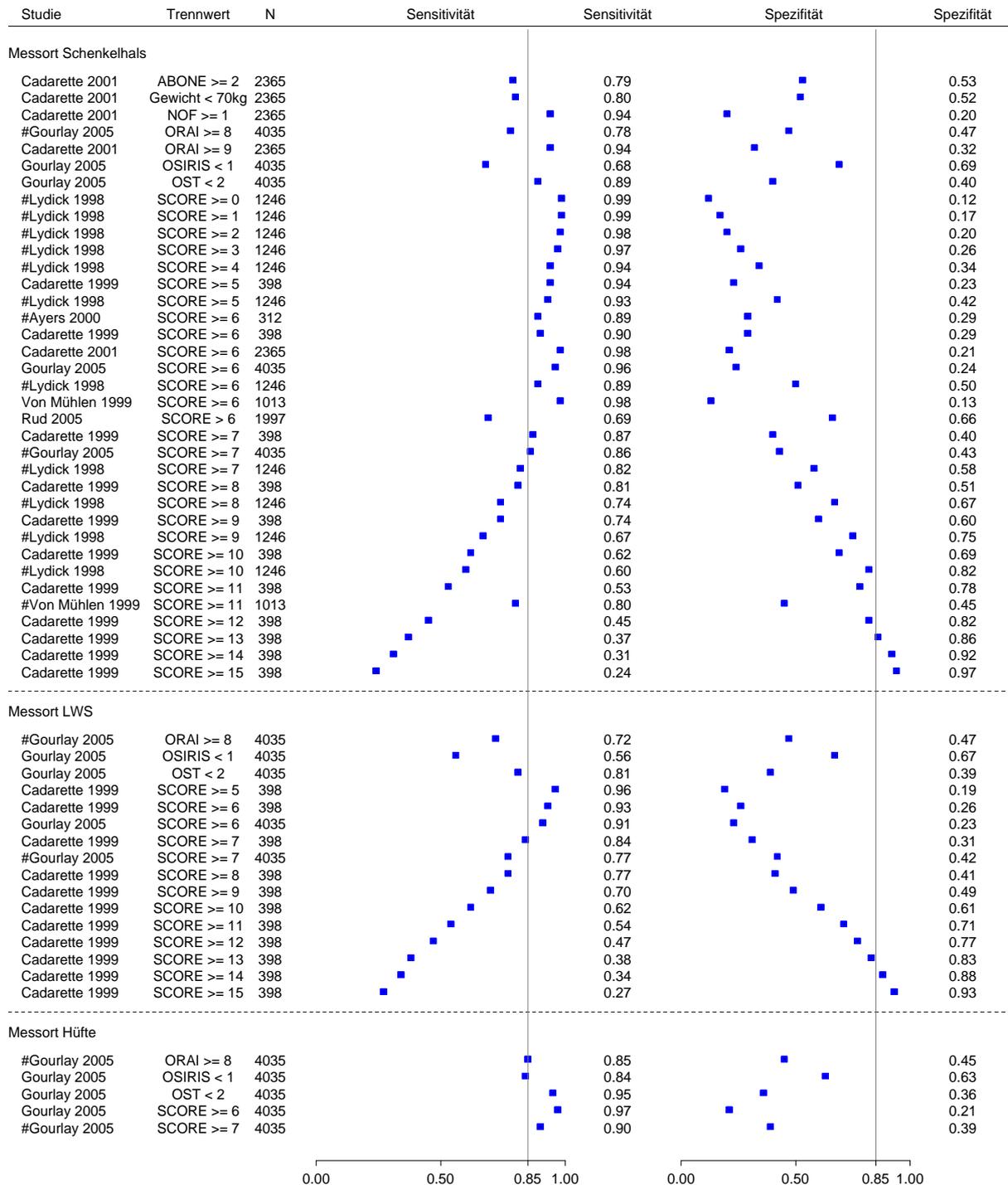
Messort der zentralen DXA: Hüfte oder LWS

Insgesamt gab es 2 Studien, die für den Referenztest diese Messortkombination herangezogen hatten (Cook 2005, Cass 2006). Die Risikoscores SCORE und ORAI wurde 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 bereits 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: $T \leq -2,0$

In Abbildung 35 und Abbildung 36 sind die Ergebnisse zum Trennwert der zentralen DXA $T \leq -2,0$ 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 62).

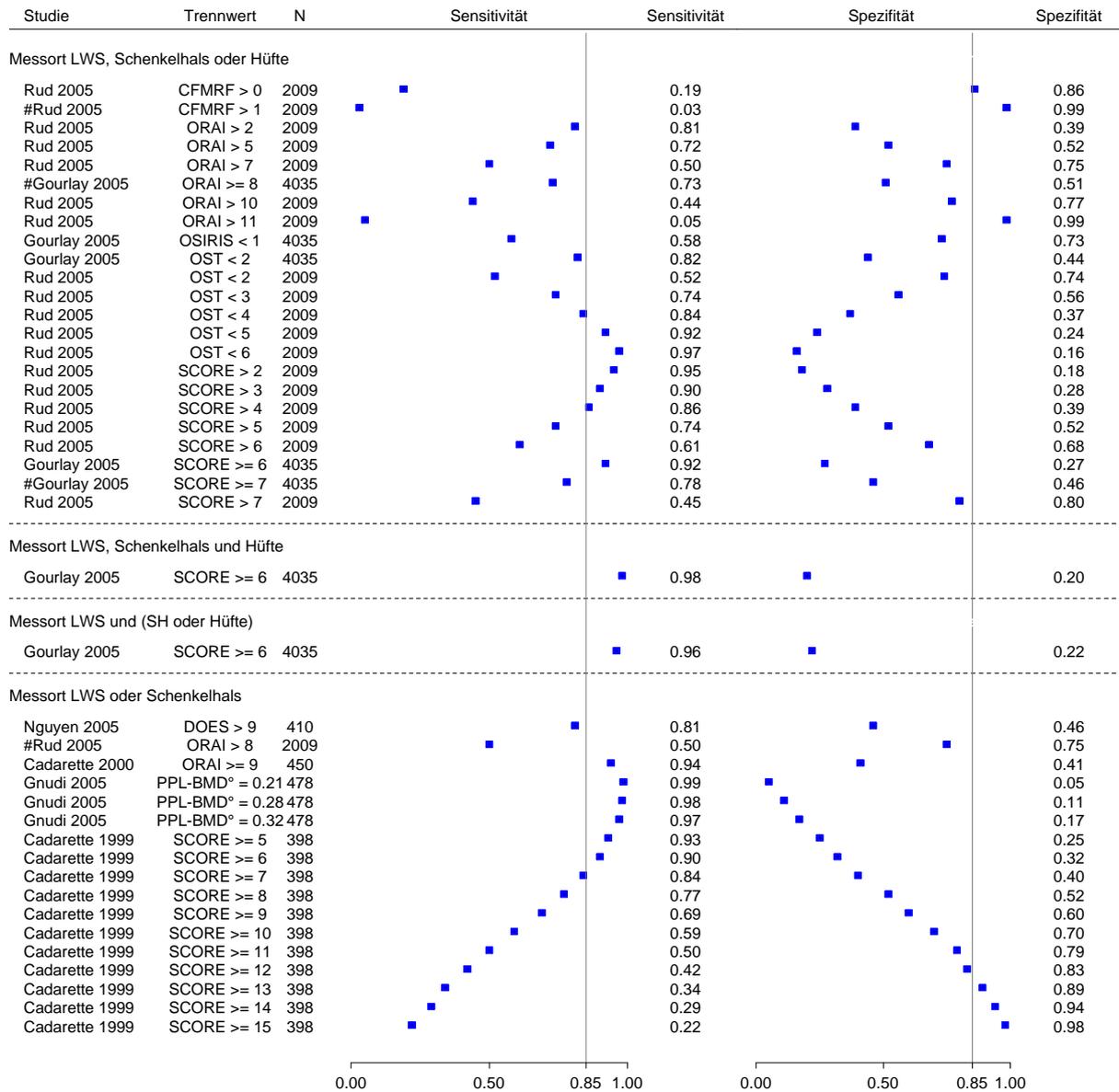
Risikoscores
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert $T \leq -2.0$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 35: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,0$), Teil 1

Risikoscores
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert T ≤ -2.0



ergebnisgesteuerte Resultate
 ° Klinische Risikofaktoren (CRFs)

Abbildung 36: 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

Fünf Studien beschrieben Testgütekriterien zum SCORE ≥ 6 . Die Schätzer für die Sensitivität lagen zwischen 89 % bis 98 % und für die Spezifität zwischen 13 % und 50 %. Die Studien zeigten: 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	Studiename
T \leq -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
	ORAI > 8	Cadarette 2001, Gourlay 2005

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 und Cadarette 1999 untersuchten für diesen DXA-Messort und $T \leq -2,0$ den OST, SCORE, ORAI und 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

Zwei Studien lieferten hierzu Daten. Cadarette 1999 analysierte Trennwerte des SCORE von ≥ 5 bis ≥ 15 und Gourlay 2005 bezüglich der untersuchten Gesamtgruppe für den Trennwert ≥ 7 . Für die Analysen von SCORE ≥ 6 lagen die Punktschätzer für die Sensitivität zwar bei 93 %, aber für die Spezifität bei 26 %. Bei Gourlay 2005 lagen die Werte 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	Studiename
$T \leq -2,0$	SCORE $\geq 6, \geq 7$	Cadarette 1999, Gourlay 2005

Nur für die Kombination DXA-Trennwert $T \leq -2,0$ und SCORE ≥ 6 konnte die Homogenitätsannahme 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 \geq 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 36).

- 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 \geq 7 bzw. > 6 für den SCORE wurden sowohl von Gourlay 2005 als auch von Rud 2005 berichtet. 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 beschriebenen Studien ein Homogenitätstest der potenziell zu poolenden Ergebnisse berechnet werden konnte.

Trennwert DXA	Indextest und Trennwert	Studiename
T \leq -2,0	OST < 2	Gourlay 2005 und Rud 2005
	SCORE > 6, > 7	Gourlay 2005 und Rud 2005

Die durchgeführten Homogenitätstests wiesen jeweils auf Heterogenität hin. 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 36, sondern ausschließlich in Tabelle 62. 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 den gleichen Trennwert bei der 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 oder Hüfte)

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. für die Spezifität bei 96 % bzw. bei 22 %.

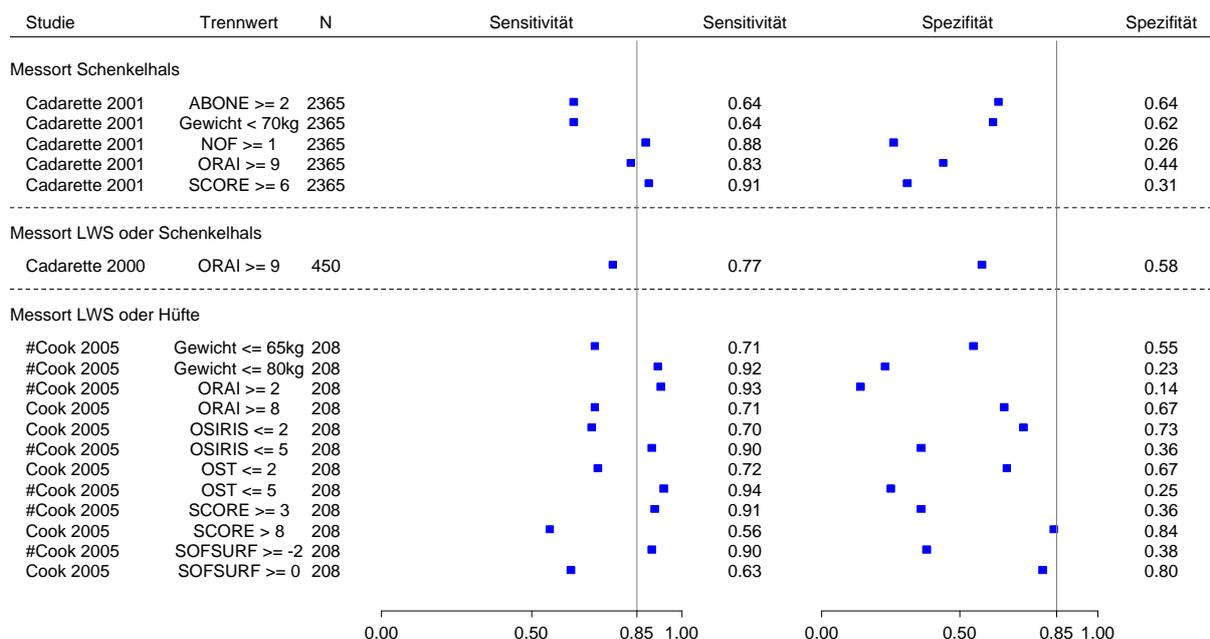
Messort zentrale DXA: LWS und Hüfte und Schenkelhals

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: $T \leq -1,0$

Die Testgüte der Risikoscores, gemessen an dem Trennwert der zentralen DXA von $T \leq -1,5$ wurde nur von wenigen Studien untersucht. Die Punktschätzer zur Sensitivität und zur Spezifität sind in Abbildung 37 dargestellt. Nur die Daten zur Entwicklungskohorte von Cadarette 2000 finden sich ausschließlich in Tabelle 62.

Risikoscores
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert $T \leq -1,0$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 37: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)

Messort der zentralen DXA: Schenkelhals

Nur Cadarette 2001 lieferte hierzu Daten. Allerdings untersuchte diese Studie 5 verschiedene Risikoscores bzw. Kriterienkataloge. Nur für die Kriterien der NOF und $\text{SCORE} \geq 6$ 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: LWS oder Schenkelhals

Cadarette 2001 untersuchte hierzu den $\text{ORAI} \geq 9$, 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 samt untersuchten Trennwerte 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 %.

Zusammenfassung

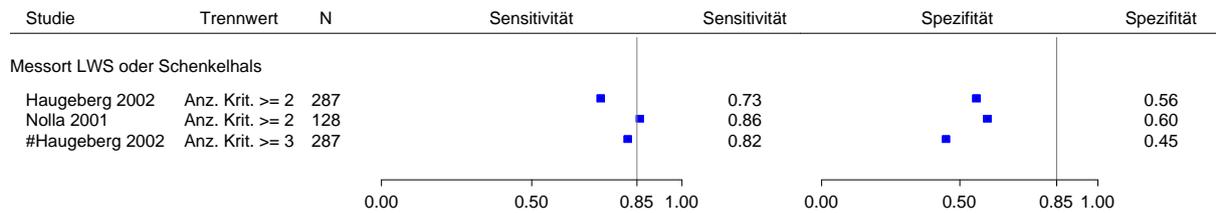
Zusammenfassend können für die Risikoscores bzw. Kriterienkataloge im Vergleich zur zentralen DXA unabhängig von ihren Trennwerten sowie den Messorten bzw. von den Messortkombinationen die nachfolgenden Schlussfolgerungen abgeleitet werden: Bereits an den Punktschätzern war meist schon abzulesen, dass 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 samt Trennwert untersucht. In seltenen Fällen, in denen Ergebnisse auf Homogenität überprüfbar waren, musste diese Annahme bis auf einen Fall abgelehnt werden, sodass ein gepoolter Schätzer nur hier berechnet werden konnten. Auch hier war die Mindestanforderung nicht erfüllt.

Für Frauen mit primärer Osteoporose erfüllt keiner der Risikoscores im Vergleich zur zentralen DXA die Mindestanforderung.

5.5.6.3 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 38) und T-Score $< -1,0$ (siehe Abbildung 39) bzw. Z-Score $< -1,0$ (siehe Abbildung 40) 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 62.

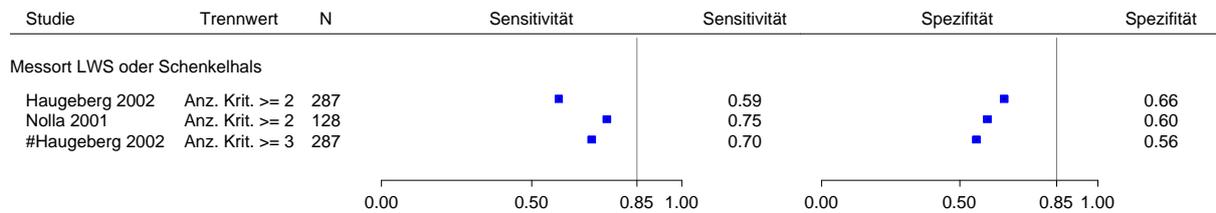
Risikoscores
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose
DXA-Trennwert T <= -2.5



ergebnisgesteuerte Resultate

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

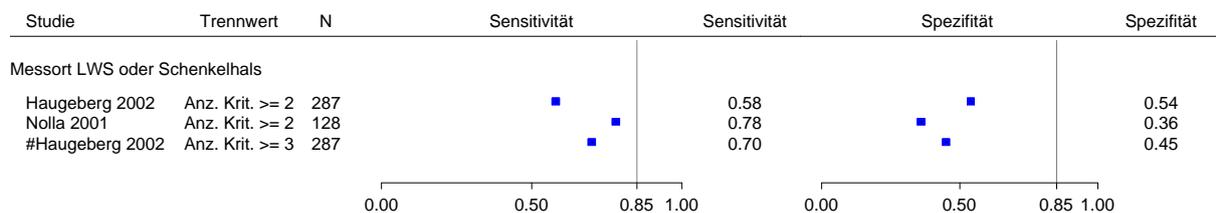
Risikoscores
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose
DXA-Trennwert T <= -1.0



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 39: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -1,0)

Risikoscores
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose
DXA-Trennwert Z <= -1.0



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 40: 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.

5.5.6.4 Zusammenfassung der Studien zur diagnostischen Güte von Risikoscores im Vergleich zur zentralen DXA

Im Rahmen des vorliegenden Berichts wurden insgesamt 28 Studien zur Untersuchung der diagnostischen Güte von Risikoscores bzw. Kriterienkatalogen im Vergleich zum Goldstandard DXA eingeschlossen. Dabei wurden in 2 Studien männliche Populationen untersucht, 24 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. Zwei der Studien wurden auch zur Bewertung der Ultraschallverfahren und 3 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 15 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt, für die verbleibenden 13 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 19 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 dann die statistische 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 erreichten.

Für keine der untersuchten Populationen erfüllte einer der Risikoscores bzw. Kriterienkataloge die Mindestanforderung.

5.5.7 Resultierender Studienpool zur diagnostischen Güte von „sonstigen Verfahren“

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse von insgesamt 16 Studien (18 Publikationen) zur diagnostischen Güte solcher Indextestverfahren subsumiert, zu denen über die systematische Literaturrecherche jeweils weniger als 5 Studien zu einem Verfahren aufgefunden wurden. Tabelle 28 gibt eine Übersicht über den Studienpool. Vier Studien untersuchten mehrere Indextestverfahren im Vergleich zur zentralen DXA und sind daher bereits in Abschnitt zu den Ultraschallverfahren (siehe Abschnitt 5.5.1) und 3 Studien in Abschnitt zu den Risikoscores (siehe Abschnitt 5.5.4) 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 28: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studienpool

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Periphere DXA-Verfahren			
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Goemaere 2002 ^a	Goemaere S et al. J Clin Densitom 2002; 5(3): 219-228.	[128]	ja
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Langton 2000 ^a	Langton CM et al. Br J Radiol 2000; 73(865): 31-35.	[137]	ja
Pearson 2003 ^b	Pearson D et al. J Clin Densitom 2003; 6(4): 345-351.	[195]	ja
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>			
Javaid 2001 ^a	Javaid MK et al. Osteoporos Int 2001; 12(9): 788-793.	[156]	ja
RA			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Gasser 2005 ^c	Gasser KM et al. Osteoporos Int 2005; 16(11): 1353-1362.	[170]	ja
Lippuner 2000 ^a	Lippuner K et al. J Clin Densitom 2000; 3(3): 241-249.	[139]	ja
Panoramarröntgenaufnahme des Kieferknochens			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
OSTEODENT ^d	Devlin H et al. Bone 2007; 40(4): 835-842. Horner K et al. J Clin Densitom 2007; 10(2): 138-146.	[52,53]	ja
SXA			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Boyanov 2005	Boyanov M J Clin Densitom 2005; 8(4): 423-429.	[196]	ja
DXL			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Forogh 2005	Forogh B et al. Iranian Journal of Medical Sciences 2005; 30(1): 34-37.	[197]	ja
Martini 2004	Martini G et al. J Clin Densitom 2004; 7(3): 349-354.	[198]	ja
Salimzadeh 2005	Salimzadeh A et al. Iranian Journal of Radiation Research; 3(2): 69-72.	[199]	ja
Salminen 2005	Salminen H et al. Osteoporos Int 2005; 16(5): 541-551.	[46]	ja
DXR			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Maggio 1996	Maggio D et al. Italian Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism 1996; 10(1): 15-18.	[200]	ja
Ward 2003	Ward KA et al. Osteoporos Int 2003; 14(5): 389-395.	[201]	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studienpool (Fortsetzung)

Studiename	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Ultraschall + SCORE			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Ayers 2000 ^e	Ayers M et al. J Bone Miner Res 2000; 15(9): 1850-1855.	[129]	ja
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
OSTEODENT ^c	Karayianni K et al. Bone 2007; 40(1): 223-229.	[181]	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 5.5.1).

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 5.5.4).

d: Auch für Risikoscores eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.5.4), allerdings mit einer anderen Ergebnispublikationen (siehe unten Panoramaaufnahme des Kiefers + OSIRIS).

e: Auch für quantitative Ultraschallverfahren (siehe Abschnitt 5.5.1) und Risikoscores (siehe Abschnitt 5.5.4) eingeschlossen.

5.5.8 Charakteristika der bewerteten Studien zu „sonstigen Verfahren“

5.5.8.1 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 29 finden sich detaillierte Angaben zu Studiencharakteristika und in Tabelle 30 ist ausführlich dargestellt, welche Risikoscores in den Studien eingesetzt wurden. In Anhang A finden sich alle Details zu den Patientencharakteristika (Tabelle 63), zum Referenztest (Tabelle 64) und zur Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Tabelle 65).

Die eingeschlossenen Studien untersuchten im Vergleich zu zentralen DXA die folgenden Indextestverfahren:

- periphere DXA (4 Studien),
- Radiografische Absorptiometrie (RA, 2 Studien),
- Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (1 Studie)
- Single-Energy X-Ray Absorptiometry (SXA, 1 Studie)
- Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL, 4 Studien)
- Digital X-Ray Radiogrammetrie (DXR, 2 Studien)
- apparative Verfahren in Kombination mit einem klinischen Score (Ultraschall + SCORE und Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS) (2 Studien, wobei eine dieser Studien [OSTEODENT] auch unter „Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens“ erwähnt ist, da sie beide Verfahren untersuchte).

Nur für periphere DXA-Messungen 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 5.5.1 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 2 britischen Studien an älteren Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose evaluiert (Pearson 2003, Langton 2000). Langton 2000 ist bereits in Abschnitt 5.5.1 zu den Ultraschallverfahren beschrieben. Beide Studienpopulationen wurden in Zentren für metabolische Knochenerkrankungen rekrutiert.

Beide Studien waren mit 91 bzw. 99 Frauen vergleichbar groß. 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. Die Frauen in der Studie Pearson 2003 wiesen im Mittel an allen Messorten (LWS, Hüfte, Schenkelhals) deutlich erniedrigte Knochendichtewerte auf. Für Langton 2000 fehlte eine diesbezügliche Angabe.

Zu weiteren Einschlusskriterien und Osteoporoserisikofaktoren wurden, mit Ausnahme von (im Normalbereich liegenden) Größen- und Gewichtsangaben bei Pearson 2003, keine Angaben gemacht.

Die Referenzmessung erfolgte in beiden Studien mit Geräten der Firma Lunar, als Referenzkollektiv für relative Messgrößen dienten Herstellerdaten. Angaben zur Qualitätssicherung fehlten in beiden Studien. Die Indexmessung (periphere DXA am Fersenbein) wurde in beiden Studien mit 2 unterschiedlichen Geräten der Firma Lunar durchgeführt; auch für diese Messungen fehlten Angaben zur Qualitätssicherung. Pearson 2003 verwendete zur Generierung von relativen Messgrößen Referenzdaten des Herstellers, bei Langton 2000 fehlten entsprechende Angaben. Die Ableitung von diagnostischen Trennwerten war Gegenstand der Untersuchung.

Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Eine weitere Studie (Javaid 2001), die ebenfalls bereits in Abschnitt 5.5.1 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 gemäß ihrer Kortikoideinnahme (stetig, intermittierend, nie). 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 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

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 5.5.4 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 63). 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 Risikofaktoren für Osteoporose dokumentiert, Anhaltspunkte für das Vorliegen von Hochrisikopopulationen konnten hieraus jedoch nicht abgeleitet werden.

Die Referenzmessungen wurde 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 nicht-dominanten 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

OSTEODENT untersuchte als einzige Studie die diagnostische Güte der Panoramaaufnahme des Kieferknochens. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in verschiedenen süd-, west- und nordeuropäischen Ländern durchgeführt. OSTEODENT ist bereits in Abschnitt 5.5.4 zu den Risikoscores dargestellt.

Insgesamt wurden 653 Frauen, deren durchschnittliches Alter bei ca. 55 Jahren lag, eingeschlossen. Rekrutiert wurden sie aus medizinischen Versorgungseinrichtungen. Weder mittlere Knochendichteausgangswerte noch weitere Riskofaktoren für osteoporosetypische Frakturen wurden beschrieben.

Selektionskriterien waren bis auf das Alter und Schwangerschaft keine beschrieben.

Die Referenzmessungen wurden an zentralen Messorten mit 2 Geräten vorgenommen. Zur Generierung von relativen Messwerten wurden Hersteller- bzw. NHANES Daten verwendet. Für ein Zentrum fehlten die Angaben. Die Qualitätssicherung wurde beschrieben und darüber hinaus wurden gute Präzisionswerte genannt.

Als Indextest wurde zur Digitalisierung von Aufnahmen des Kieferknochens ein Gerät der Firma Kodak verwendet. Als Messparameter wurden der mandibuläre kortikale Index (MCI) (visuelles, dreistufiges Auswertungsschema MCI: Stufe 1 normal, Stufe 2 leichte Defekte, Stufe 3 schwere Defekte) und die kortikale Weite des Kieferknochens (MCW) (semi-automatisierte und automatisierte Messung) bestimmt. Qualitätssicherung und akzeptable Präzision waren beschrieben.

Als Trennwert wurden 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.

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 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

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.

Genauere 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, die Herstellerdaten verwendet. Ausführliche Angaben zur Qualitätssicherung und Präzision finden sich bei Martini 2004 und Salminen 2005. Die Identifikation eines Trennwerts für den Indextest war Gegenstand der Untersuchung in allen 4 Studien.

DXR

Hierzu wurden 2 Studien eingeschlossen, eine kleinere mit 62 älteren Teilnehmerinnen aus Italien (Maggio 1996) und eine größere mit 216 Frauen und Männern, von denen allerdings nur die 123 Frauen ausgewertet wurden, aus Großbritannien (Ward 2003). Beide Populationen wurden aus einem klinischen Kontext der Tertiärversorgung rekrutiert.

Die Basisdaten bei Ward 2003 waren nicht getrennt für Frauen und Männer 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 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, gab 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 2 Studien identifiziert, die die diagnostischen Charakteristika einer Kombination von apparativem Messverfahren mit einem klinischen Score untersuchen.

In der in Abschnitt 5.5.1 zu den quantitativen Ultraschallverfahren bereits beschriebenen Studie Ayers 2000 wird die Kombination von Ultraschallmessung am Fersenbein mit dem SCORE-Instrument (für eine Testbeschreibung siehe Anhang I) zur Erkennung von Frauen mit T-Scores < -1 bis $-2,49$ und $< -2,5$ untersucht. Das Auffinden eines geeigneten Trennwerts war Gegenstand der Untersuchung.

In der im Rahmen der Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens bereits beschriebenen OSTEODENT-Studie wird die Kombination von Panoramaröntgenaufnahmen des Kieferknochens (kortikale Breite) mit dem OSIRIS (für eine Testbeschreibung siehe Anhang I) für die Erkennung von Personen mit einem T-Score $< -2,5$ verwendet. Das Auffinden eines geeigneten Trennwerts war Gegenstand der Untersuchung.

Für Details wird auf die jeweiligen Abschnitte verwiesen.

Tabelle 29: Teilziel 3: Indextext: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
Periphere DXA					
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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.
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>					
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

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Teilziel 3: Indextext: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
RA					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Gasser 2005	Bern, Schweiz	Rekrutierung über 90 beteiligte Hausärzte / Universitätskrankenhaus, Poliklinik	415 postmenopausale Frauen	Alter: > 45 Jahre postmenopausal vorliegender Risikofaktor ^d	n. g.
Lippuner 2000	Bern, Schweiz	Rekrutierung durch die zuständigen Hausärzte / Universitätskrankenhaus, Osteoporosezentrum	110 gesunde postmenopausale Frauen aus dem Einzugsgebiet ^e	Alter: ≤ 80 Jahre postmenopausal ^{f, g} keine (die Knochendichte beeinflussende) Medikation ^{g, h}	fortgeschrittene Osteoarthritis, metabolische Knochenerkrankungen
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Teilziel 3: Indextext: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studienname	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
SXA					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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 29: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
DXL (Fortsetzung)					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
Salimzadeh 2005	Karaj, Iran	Routineversorgung / Universitätskrankenhaus, Osteoporosezentrum	268 postmenopausale Frauen	postmenopausal	Amputationen, Knochendichte < -4 SD, schwere Osteoporose ⁱ
Salminen 2005	Stockholm, Schweden	populationsbezogene Stichprobe ^l , schriftliche Rekrutierung / ambulant (Universitätskrankenhaus)	393 ältere Frauen aus dem Einzugsgebiet	Geburtsjahr 1920-1930 ^k	Unterbringung in Pflegeheimen
DXR					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Maggio 1996	Perugia, Italien	Universitätskrankenhaus, Klinik für Knochenerkrankungen, Osteoporosescreening / ambulant (Universitätskrankenhaus)	62 ambulante ältere Frauen	n. g.	die Knochendichte beeinflussende Medikation / Erkrankungen
Ward 2003	Manchester, Großbritannien	Überweisung zur Knochendichtemessung / Universitätskrankenhaus, Radiologische Abteilung	216 Männer ^l und Frauen	Alter: 20-80 Jahre Rekrutierung unabhängig von der medizinischen Vorgeschichte / Medika- tion	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Teilziel 3: Indextext: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

Studiename	Stadt, Land	Rekrutierung / Setting	Eingeschlossene Population	Selektionskriterien	
				Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien ^a
Ultraschall + SCORE					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Ayers 2000	Massachusetts, USA	Rekrutierung per öffentliche Zeitungsanzeige / Universitätskrankenhaus, Orthopädisches Zentrum	312 postmenopausale Frauen	Alter: > 50 Jahre postmenopausal	n. g.
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
OSTEODENT	<i>siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose)</i>				
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: Hypogonadismus, gastrointestinale Erkrankungen, Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden (> 3 Monate, > 7,5 mg Prednisolon pro Tag), Hysterektomie, Ovariectomie, niedrige tägliche Kalziumzufuhr, positive Familiendisposition, Nikotinmissbrauch (> 10 Zigaretten pro Tag), Substitution mit Thyroidhormonen und / oder potenzielle Manifestationen einer Osteoporose (Frakturen nach Bagateltrauma oder Reduktion der Körpergröße um mehr als 3,5 cm).

e: 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.

f: Länger als 5 Jahre.

g: Nicht eindeutig als Selektionskriterium beschrieben, vermutlich war es aber als solches definiert.

h: Bisphosphonat, Kalzitronin, Kalzitrol, Fluorid

i: Osteoporose und Fragilitätsfraktur.

Tabelle 29: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Studiencharakteristika (Fortsetzung)

j: 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.

k: Mittleres Alter bei Studienbeginn 71,3 Jahre. Eine Angabe zur Spanne des tatsächlichen Alters bei Rekrutierung sowie zum Zeitraum der Rekrutierung fehlte.

l: Auswertungen wurden ausschließlich für Frauen vorgenommen. Die Männer konnten aufgrund eines fehlenden Referenzkollektivs (DXR) nicht ausgewertet werden.

Tabelle 30: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests

Studiename	Messgerät ^a	Messorte ^b / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^c	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^d
Periphere DXA					
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Goemaere 2002	DXA, Hologic QDR-1000+ (Bedford, Massachusetts, USA)	Nicht dominanter Unterarm (ganzer Unterarm, proximaler Radius, mittlerer Radius, distaler Radius)	Gegenstand der Untersuchung ^e	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 ^e	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben), 1,8 %
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Langton 2000	DXA, Lunar PIXI (n. g.)	Fersenbein links	Gegenstand der Untersuchung ^f	n. g.	n. g.
Pearson 2003	GE Lunar PIXI (n. g.)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung ^g	nach Herstellerangaben (amerikanische Population)	n. g.
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>					
Javaid 2001	Lunar PIXI DXA (Madison, Wisconsin, USA)	Fersenbein rechts	Gegenstand der Untersuchung ^h	n. g.	Qualitätssicherung nach Herstellerangaben, < 2 %

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte ^b / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^c	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^d
RA					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
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 %
Lippuner 2000	OsteoGram Processing System (CompuMed, Kalifornien, USA) zur Analyse	Fingerglieder (nichtdominante Hand)	Gegenstand der Untersuchung ¹	nach Herstellerangaben	Präzisionsfehler: 1-1,5 % Doppelmessung: Ergebnisse gelten als nicht valide, wenn Differenz beider Erhebungen > 2 %

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Teilziel 3: Indextext: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte ^b / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^c	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^d
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
OSTEODENT	Athen, Manchester: Planmeca (Roselle, Illinois, USA) ^j Löwen, Malmö: Cranex III (Soredex, Illinois, USA) ^j Digitalisierung per Kodak LS85 (Eastman Kodak, Rochester, New York, USA)	Röntgenaufnahmen des Kiefers, Bestimmung der MCW ^l : a) manuell initialisiert b) automatisch initialisiert Bestimmung des MCI ^{k, m}	MCW < 3 mm ^l MCI > 1 MCI > 2 ^m	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
SXA					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Boyanov 2005	DTX-100 (Osteometer Meditech, USA)	Unterarm (distaler und ultradistaler Radius)	Gegenstand der Untersuchung ⁿ	nach Herstellerangaben (dänische Referenzpopulation)	Langzeit-Präzisionsfeh- ler (12 Monate): 0,59 % Variationskoeffizienten (in vivo, Doppel- erhebungen, n = 30): 1,65 % distal 2,01 % ultradistal

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte ^b / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^c	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^d
DXL					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Forogh 2005	DXL Calscan (Demetech, Schweden)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (nordeuropäische Referenzpopulation) ^o	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 ^g	n. g.	n. g.
Salminen 2005	DXA-T (Stille, Stockholm, Schweden)	Fersenbein	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (401 Frauen) und „Calscan-Datenbank“ ^{oo}	tägliche Kalibrierung durch Phantomerhebungen, Abweichungen > 2,5 % nicht zulässig, Doppelmessungen nach Neuplatzierung, n = 12: links: 3,6 % rechts: 5,0 %
DXR					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Maggio 1996	Osteoradiometer QR (n. g.)	nichtdominante Hand: Bestimmung des MIP ^p	MI ≤ -2,5 SD ^q	eigene Referenzpopulation ^r	2,1 % ^s

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte ^b / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^c	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^d
DXR					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>					
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 ^e	822 nordamerikanische kaukasische Frauen im Alter von 20-79 ^f	in vivo: 0,81 % (einfacher Emulsionsfilm) 0,95 % (zweifacher Emulsionsfilm) Neuplatzierung für Messwiederholungen
Ultraschall + SCORE					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
Ayers 2000	tragbares Ultraschall-messgerät Sahara (Hologic) SCORE ^h bei Frauen mit QUS-T-Scores $\geq -0,99$	Fersenbein (BUA, SOS, QUI) SCORE (Alter, Gewicht, Größe, Anzahl vorbestehender Frakturen, rheumatoide Arthritis, Östrogentherapie)	Gegenstand der Untersuchung	nach Herstellerangaben (NHANES) SCORE ^u	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben) SCORE: trifft nicht zu

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Teilziel 3: Indextext: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

Studiename	Messgerät ^a	Messorte ^b / Parameter	Diagnosekriterien / Trennwerte ^c	Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^d
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS					
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>					
OSTEODENT	Athen, Manchester: Planmeca PM2002CC (Helsinki, Finnland) Löwen, Malmö: Cranex 3DC (Soredex, Tuusula, Finnland) sowie: OSIRIS (nach Sedrine, 2002)	Röntgenaufnahmen des Kiefers, Bestimmung der MCW ^v OSIRIS (Alter, Gewicht, Östrogentherapie, vorbestehende Bagatellfrakturen)	Gegenstand der Untersuchung	n. g.	Qualitätssicherung gemäß Europäischer Leitlinie 2004 „Radiation Protection 136“, Luxemburg ^w Beobachtbarvariabilität (5 unabhängige Beurteiler): Berechnung der mittleren Interratervarianz, Berechnung der Intratervariabilität durch Wiederholungsmessungen an 10% der Aufnahmen
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); MI = Metakarpalen-Index; n = Anzahl Messwiederholungen; n. g. = nicht genannt; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; OSIRIS = Osteoporosis Index of Risk; 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: Gerätehersteller, Modell, sofern angegeben

b: Hier werden ausschließlich die Messorte aufgeführt, die für die vorliegende Bewertung relevant sind.

c: Definierte Kriterien für die Diagnosesicherung durch das Testverfahren. Ergaben sich ausschließlich aus Darstellung der Ergebnisse untersuchte Trennwerte, erfolgt die Angabe „Gegenstand der Untersuchung“.

d: Angabe als Variationskoeffizient, sofern nicht anders vermerkt.

e: Die Kalkulation der Trennwerte für die höchste diagnostische Güte (möglichst wenig falsch negative und falsch positive Ergebnisse) war Gegenstand der Untersuchung.

f: Kalkulation der Trennwerte in Abhängigkeit von der Spezifität.

g: Bestimmung des optimalen T-Scores war Gegenstand der Untersuchung („optimal“ = nicht näher definiert).

Tabelle 30: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Indextests (Fortsetzung)

-
- h: Kalkulation eines äquivalenten T-Scores (Vergleich: $T = -1,5$ DXA Schenkelhals).
- i: Kalkulation der Trennwerte (arbiträre Einheiten) in Abhängigkeit von der Sensitivität (90 vs. 95 %).
- j: Die Angaben bezüglich des Orts des Herstellers sind zu denen anderer Publikationen zum OSTEODENT-Projekt diskrepanz. Dies könnte allerdings auch an der unterschiedlich genauen Berichterstattung oder einer multizentrischen Durchführung liegen.
- k: Nach Klemetti et al. 1994 [202].
- l: 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.
- m: Horner et al. 2007 [52] entnommen.
- n: Kalkulation der Trennwerte in Abhängigkeit von der Sensitivität (90 %).
- o: Nach Kullenberg et al. 2003 [203].
- p: Berechnung des MI nach Maggio et al. 1995 [204]. 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.
- q: -2,5 Standardabweichung und Mittelwert einer Referenzpopulation von postmenopausalen Frauen (nach Maggio et al. 1995 [204]).
- r: Aus vorangegangener Studie Maggio et al. 1995 [204] für postmenopausale Frauen.
- s: Mehrfachmessungen anhand von 10 Probanden, innerhalb von einem Monat.
- t: Nach Black et al. 2001 [205].
- u: Nach Lydick et al. 1998 [177].
- v: Nach Ledgerton et al. 1999 [206].
- w: Zitiert nach: European Commission. Radiation Protection 136. European Guideline on Radiation Protection in Dental Radiology. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2004.

5.5.8.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 31 ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien ohne Unterteilung in Studien- und Endpunktebene dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). In Tabelle 66 (siehe Anhang A) 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, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Das Verzerrungspotenzial solcher Studien wird als hoch eingestuft. In der folgenden differenzierten Darstellung wird auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung nur noch dann eingegangen, wenn eine andere als die Trennwertproblematik zu einer negativen Bewertung führt.

Für voll automatisierte Testverfahren trifft das Bewertungskriterium „Verblindung“ in Tabelle 31 nicht zu. In diesem Fall ist in der entsprechenden Zelle „entfällt“ vermerkt.

Bis auf 2 Studien (OSTEODENT [Panoramaaufnahme des Kiefers], 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 Gasser 2005 und Langton 2000 lag eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Bei beiden Studien kam hinzu, dass nicht klar nachvollziehbar war, wie viele Personen eingeschlossen und 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

Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien (Gasser 2005, Lippuner 2000) wird aufgrund nicht auszuschließender ergebnisgesteuerter Berichterstattung ebenfalls als hoch eingestuft.

Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens

Bei der OSTEODENT-Studie ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten, obwohl eine subjektive Interpretation von Röntgenaufnahmen vorlag, aber nur eine geringe Dateninkonsistenz zu verzeichnen ist.

SXA

Bei Boyanov 2005 tragen neben der bereits beschriebenen Trennwertproblematik zu lange Zeitintervalle zwischen Index- und Referenztestdurchführung sowie der intransparente Umgang mit fehlenden Werten zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

DXL

In den Studien Forogh 2005, Salimzadeh 2005 und Salminen 2005 war das 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 allein die intransparente Beschreibung der Anzahl ausgewerteter Personen und damit der unklare Einfluss fehlender Werte auf die Ergebnisse zur Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch.

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 bei der 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

Bei Ayers 2000 war für die Ableitung eines hohen Verzerrungspotenzials ausschlaggebend, dass auch hier eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Neben dieser Trennwertproblematik fehlten Angaben zur verblindeten Durchführung des Indextests.

Bei der OSTEODENT-Studie muss das Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für die Kombination als hoch eingeschätzt werden, weil für OSIRIS ein anderer Trennwert im Ergebnisteil beschrieben wird als vorab festgelegt wurde.

Tabelle 31: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Studiename	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 Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Periphere DXA							
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Goemaere 2002	(ja) ^d	ja	entfällt	entfällt	nein ^e	ja	hoch ^f
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Langton 2000	(ja) ^g	unklar ^h	entfällt	entfällt	nein ⁱ	ja	hoch ^j
Pearson 2003	(ja) ^g	unklar ^h	entfällt	entfällt	nein ⁱ	ja	hoch ^j
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>							
Javaid 2001	(ja) ^d	ja	entfällt	entfällt	nein ⁱ	nein ^k	hoch ^f
RA							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Gasser 2005	unklar ^l	ja	unklar ^l	unklar ^l	nein ⁱ	ja	hoch ^m
Lippuner 2000	ja	unklar ^h	unklar ^l	unklar ^l	nein ⁱ	ja	hoch ^j
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
OSTEODENT	ja	ja	entfällt	unklar ^l	ja	ja ⁿ	niedrig
SXA							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Boyanov 2005	nein ^o	unklar ^p	entfällt	entfällt	nein ⁱ	ja	hoch ^j

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

Studiename	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 Verzerrungspotenzial beeinflussen	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
DXL							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Forogh 2005	(ja) ^d	unklar ^h	entfällt	entfällt	nein ^{e, q}	ja	hoch ⁱ
Martini 2004	(ja) ^g	unklar ^h	entfällt	entfällt	ja	ja	hoch ^r
Salimzadeh 2005	unklar ^l	unklar ^h	entfällt	entfällt	nein ⁱ	ja	hoch ⁱ
Salminen 2005	(ja) ^d	ja	entfällt	entfällt	(nein) ^s	ja	hoch ^f
DXR							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Maggio 1996	(ja) ^g	ja	entfällt	entfällt	ja	ja ^t	niedrig
Ward 2003	unklar ^l	nein ^u	entfällt	entfällt	nein ⁱ	nein ^v	hoch ^j
Ultraschall + SCORE							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Ayers 2000	(ja) ^g	ja	unklar ^l	entfällt	nein ⁱ	ja	hoch ^m
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
OSTEODENT	ja	ja	ja	unklar ^l	nein ^w	ja	hoch ^m
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 31: 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 nicht vorab festgelegt.
- j: Mehrere Kriterien sind als unklar oder negativ bewertet, insbesondere die Ausfallrate und die Einschätzung der ergebnisgesteuerten Berichterstattung.
- k: 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.
- l: Hierzu fanden sich keine Angaben in der Publikation.
- m: Mehrere Kriterien werden als unklar oder negativ bewertet, insbesondere die Einschätzung der ergebnisorientierten Berichterstattung.
- n: 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.
- o: Die Zeit zwischen der Durchführung von Referenz- und Indextest variierte zwischen 6 und 18 Monaten (im Mittel 12,1 Monate).
- p: In der Publikation wurde beschrieben, dass nicht interpretierbare Ergebnisse von der Auswertung ausgeschlossen wurden; unklar blieb jedoch die Anzahl dieser Fälle.
- q: 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.
- r: Hohes Verzerrungspotenzial, da die Höhe der Ausfallrate nicht eingeschätzt werden kann.
- s: Für die Mehrheit der Messorte wurden die analysierten Trennwerte nicht validiert oder vorab festgelegt.
- t: 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.
- u: 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 %).
- v: 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.
- w: Statt des vorab geplanten Trennwertes (OSIRIS < 1) wurden im Ergebnisteil Analysen für einen anderen Trennwert (OSIRIS ≤ 1) präsentiert.

5.5.9 Ergebnisse zur Testgüte von „sonstigen Verfahren“

Wie auch bereits für die Studien zu den Ultraschallverfahren und zu den Risikoscores beschrieben, lag für die Studien zu „sonstigen Verfahren“ ebenfalls eine erhebliche Heterogenität vor.

Die detaillierten Daten zu Trennwerten und Ergebnissen zur Testgüte finden sich in Tabelle 67 in Anhang A, 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 2 Ausnahmen 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 untersuchten Populationen jeweils nach Trennwerten und Messorten der zentralen DXA sortiert.

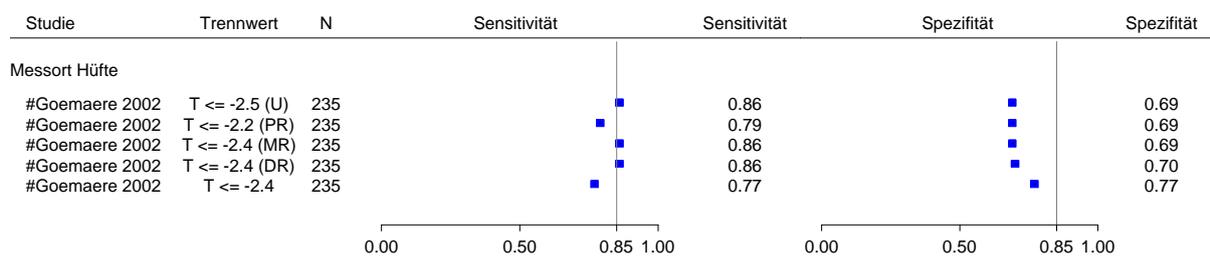
5.5.9.1 Periphere DXA

5.5.9.1.1 Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Nur eine Studie (Goemaere 2002) verglich die periphere DXA bei Männern mit der zentralen DXA für $T \leq -2,5$ an der Hüfte. Für die peripheren DXA-Messungen wurden 4 verschiedene Messorte des Unterarms (ganzer Unterarm, proximaler Radius, mittlerer Radius, distaler Radius) sowie am Fersenbein herangezogen. Abbildung 41 zeigt die Punktschätzer der Gütekriterien der verschiedenen Vergleiche.

Sonstige Verfahren: Periphere DXA (Messort: Fersenbein)
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: $T \leq -2,5$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abweichende Messorte Indextest: U = ganzer Unterarm, PR = Proximaler Radius, MR = Mittlerer Radius, DR = Distaler Radius

Abbildung 41: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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 $T \leq -2,5$ (ganzer Unterarm) und $T \leq -1,9$ (Fersenbein). Die ermittelten Punktschätzer für die Sensitivität lagen zwischen 77,3 % und 86,2 %, für die Spezifität zwischen 68,5 % und 77,4 %. Für keine der Messungen lag bereits der Punktschätzer sowohl der Sensitivität als auch der Spezifität oberhalb der Schwelle von 85 %.

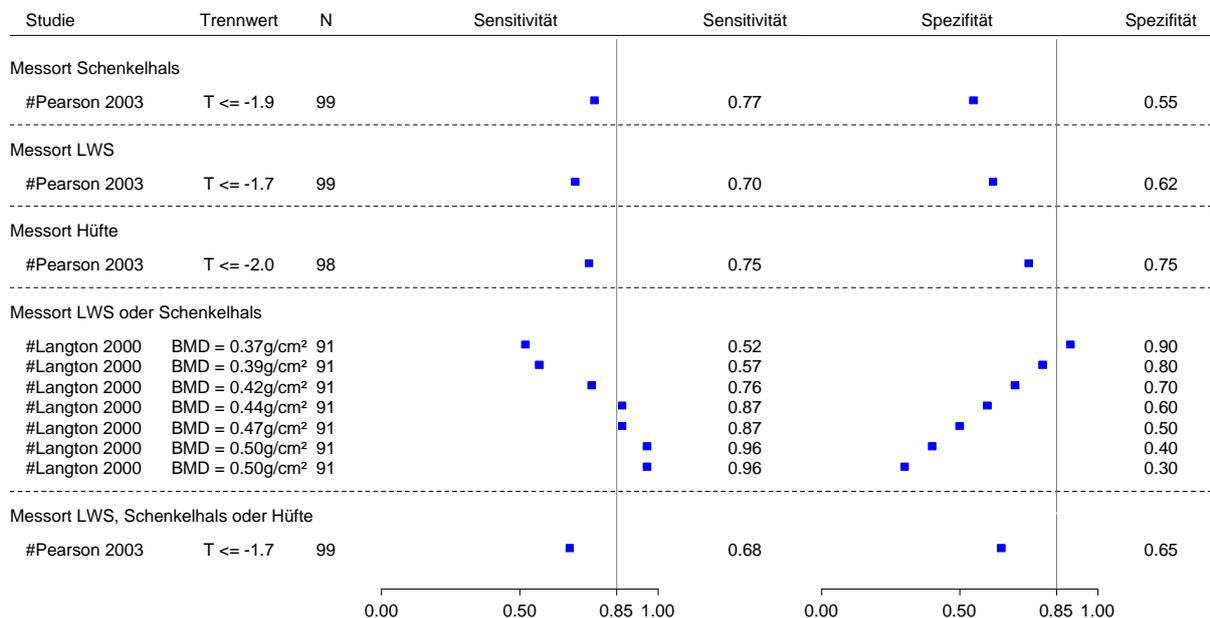
5.5.9.1.2 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Zwei Studien (Langton 2000, Pearson 2003) 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 $T \leq -2,5$ (Langton 2000, Pearson 2003) und $T \leq -1,0$ (Langton 2000) diagnostiziert wurden.

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

In Abbildung 42 finden sich die Ergebnisse zu diesem Trennwert. Die Referenzmessungen wurden an 5 unterschiedlichen Messorten bzw. Messortkombinationen durchgeführt. Allerdings wurden in den Studien nicht die gleichen Messorte bzw. -kombinationen herangezogen.

Sonstige Verfahren: Periphere DXA (Messort: Fersenbein)
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert: T <= -2,5



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 42: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: T ≤ -2,5)

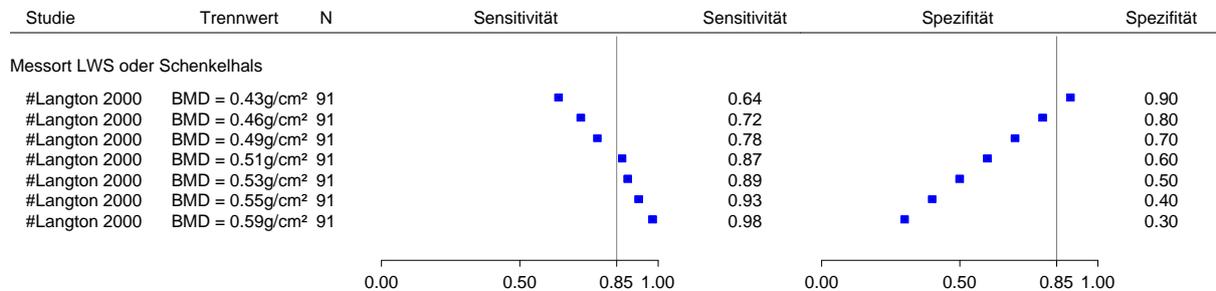
In beiden Studien wurden die Trennwerte für den Indextest aus ROC-Analysen gewonnen, bei Langton 2000 für vordefinierte Punktschätzer für die Spezifität, bei Pearson optimiert für Sensitivität und Spezifität. Pearson 2003 berichtete für alle Messorte Gütekriterien, deren Punktschätzer alle unterhalb der Grenze von 85 % lagen. 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.

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 herangezogen und für Langton 2000 lagen unvollständige Angaben zum Referenzkollektiv für den Indextest vor.

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$

Abbildung 43 zeigt hierzu die Ergebnisse von Langton 2000.

Sonstige Verfahren: Periphere DXA (Messort: Fersenbein)
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert: $T \leq -1,0$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 43: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)

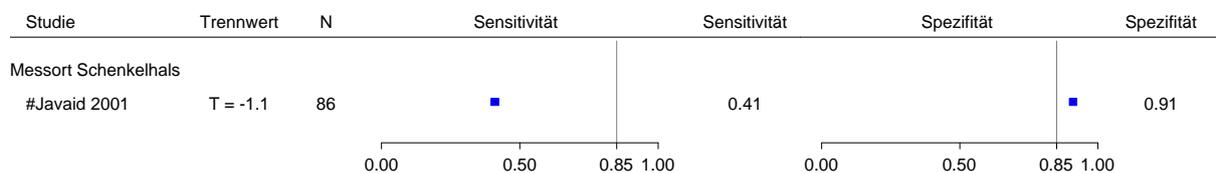
Auch für diesen Trennwert der zentralen DXA zeigten die Ergebnisse von Langton 2000 nicht, dass die periphere DXA eine ausreichend gute Testgüte besitzt.

5.5.9.1.3 Frauen und Männer mit sekundärer Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,5$

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 44).

Sonstige Verfahren: Periphere DXA (Messort: Fersenbein)
 Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose
 DXA-Trennwert: $T \leq -1,5$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 44: Teilziel 3: Indextest: Periphere DXA – Risikogruppen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,5$)

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.

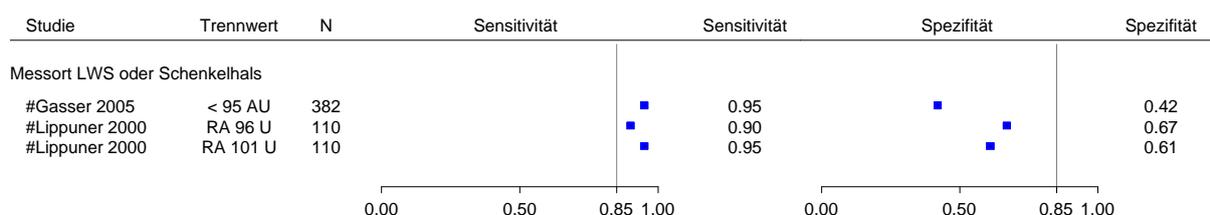
5.5.9.2 Radiografische Absorptiometrie (RA)

5.5.9.2.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

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.

Sonstige Verfahren: RA (Messort: Fingerglieder)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: $T \leq -2,5$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 45: Teilziel 3: Indextest: Radiografische Absorptiometrie – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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

Die RA der Fingerphalangen erfüllt im Vergleich zur zentralen DXA bei postmenopausalen Frauen die Mindestanforderung nicht.

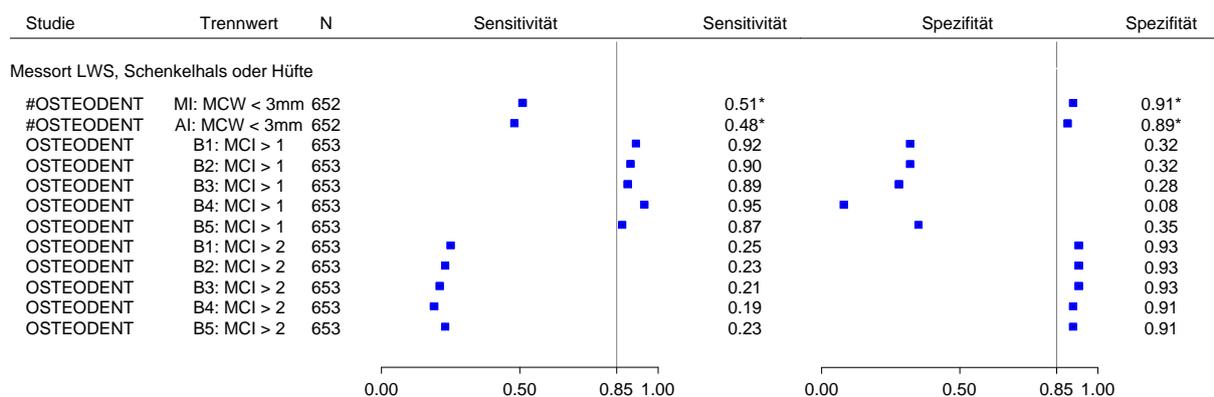
5.5.9.3 Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens

5.5.9.3.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Die OSTEODENT-Studie untersuchte die Panoramaaufnahmen des Kieferknochens im Vergleich zur zentralen DXA an LWS, Schenkelhals oder Hüfte für Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose.

Sonstige Verfahren: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$



ergebnisgesteuerte Resultate, * eigene Berechnung
 AI = Automatische Initialisierung, MI = Manuelle Initialisierung, B1-B5 = Beurteiler 1 - 5

Abbildung 46: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahmen des Kieferknochens – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

In einer der Studienpublikationen (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 %). Die Ergebnisse von OSTEODENT wiesen niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Zusammenfassung

Die Panoramaaufnahme des Unterkieferknochens erfüllt im Vergleich zur zentralen DXA bei postmenopausalen Frauen die Mindestanforderung nicht.

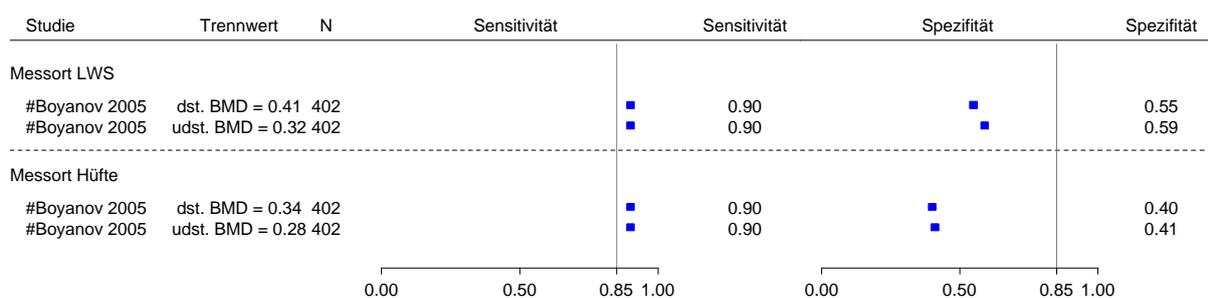
5.5.9.4 Single-Energy X-Ray Absorptiometry (SXA)

5.5.9.4.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Zur SXA findet sich in Abbildung 47 der entsprechende Forest Plot zur Darstellung der Ergebnisse der hierzu einzigen Studie (Boyanov 2005).

Sonstige Verfahren: SXA
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: $T \leq -2,5$



ergebnisgesteuerte Resultate
Messorte: dst. = distal, udst. = ultradistal, BMD-Angaben in g/cm²

Abbildung 47: Teilziel 3: Indextest: SXA – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

Boyanov 2005 verwendete für die Referenzmessung einmal den Messort LWS und einmal 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.

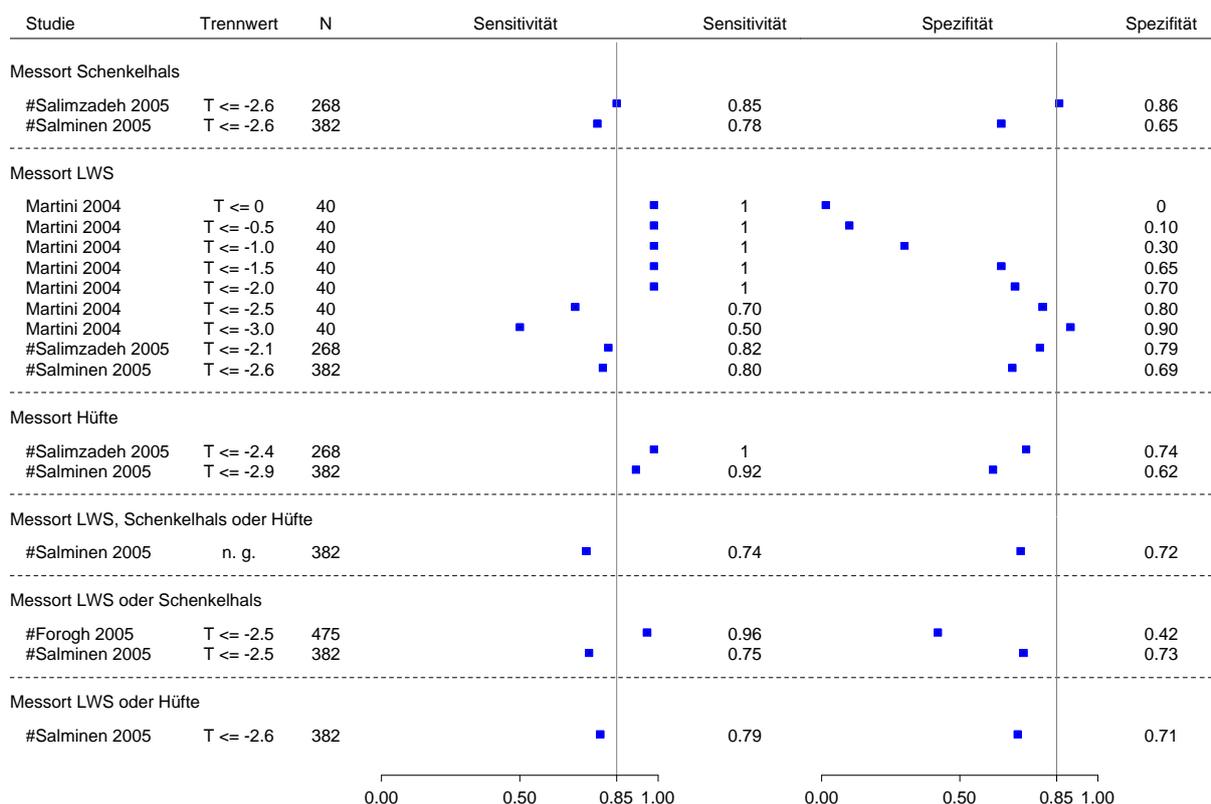
5.5.9.5 Dual-X-Ray Laser Absorptiometry (DXL)

5.5.9.5.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Abbildung 48 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: $T \leq -2,5$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 48: Teilziel 3: Indextest: DXL – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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 werden konnte. Diese Konstellationen sind in der nachfolgenden Übersicht dargestellt.

Nr.	Messort (DXA)	Trennwert (DXA)	Studienname (Messort)	Trennwert (DXL)
1.	LWS	$T \leq -2,5$	Martini 2004, Salimzadeh 2005 (Fersenbein)	$T \leq -2,0$ bzw. $-2,1$
2.	LWS	$T \leq -2,5$	Martini 2004, Salminen 2005 (Fersenbein)	$T \leq -2,5$ bzw. $-2,6$
3.	Schenkelhals	$T \leq -2,5$	Salimzadeh 2005, Salminen 2005 (Fersenbein)	$T \leq -2,6$
4.	LWS oder Schenkelhals	$T \leq -2,5$	Forogh 2005, Salminen 2005 (Fersenbein)	$T \leq -2,5$

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 $T \leq -2,6$ mit dem am Schenkelhals gemessenen DXA-Trennwert von $T \leq -2,5$. 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 $T \leq -2,5$ mit der zentralen DXA am Messort LWS oder Schenkelhals und den Trennwert $T \leq -2,5$ 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.

Zusammenfassung

Die DXL (Messort Fersenbein) erfüllt die Mindestanforderung im Vergleich zur zentralen DXA bei postmenopausalen Frauen nicht.

5.5.9.6 Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR)

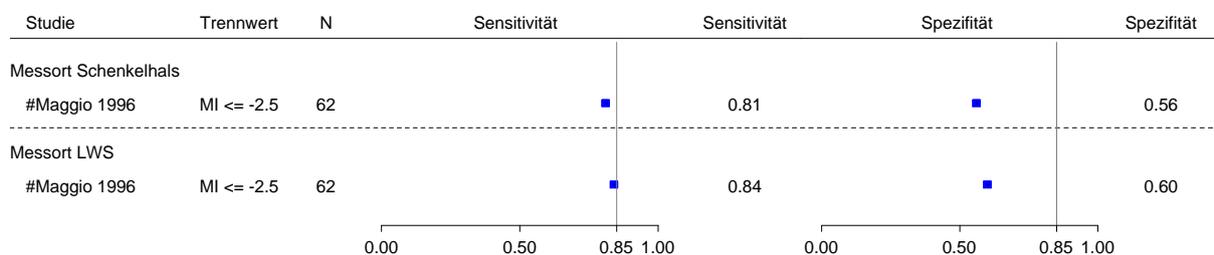
5.5.9.6.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose

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 $\leq -2,5$, gemessen mit zentraler DXA. Ward 2003 hingegen untersuchte dies für einen T-Score der zentralen DXA von $T \leq -1,0$.

Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$

Abbildung 49 zeigt die Ergebnisse von Maggio 1996.

Sonstige Verfahren: DXR (Messort: Mittelhandknochen)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: $T \leq -2,5$



ergebnisgesteuerte Resultate

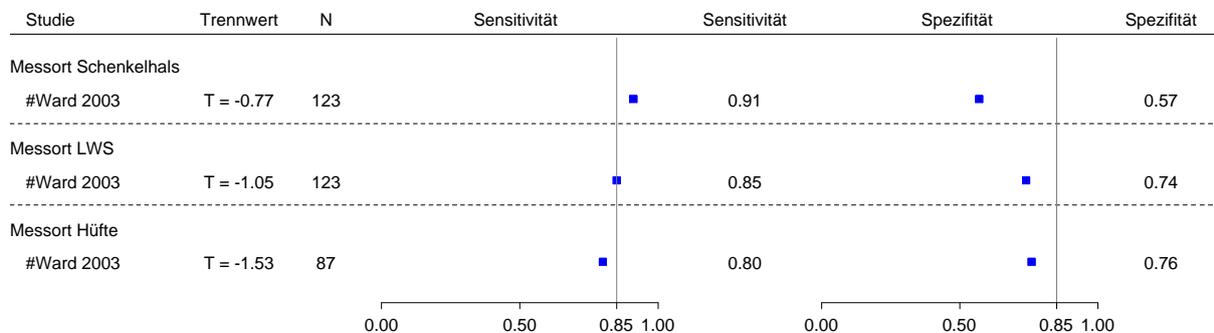
Abbildung 49: Teilziel 3: Indextest: DXR – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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: $T \leq -1,0$

Abbildung 50 zeigt die Ergebnisse von Ward 2003.

Sonstige Verfahren: DXR (Messort: Unterarm/Hand)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
DXA-Trennwert: $T \leq -1,0$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 50: Teilziel 3: Indextest: DXR – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -1,0$)

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 $\leq -2,5$. Jedoch lagen bereits die Punktschätzer unterhalb der definierten Schwelle von 85 %. Aufgrund dessen, aber auch aufgrund der klinischen Heterogenität der Studien wurden die Daten nicht gepoolt.

Zusammenfassung

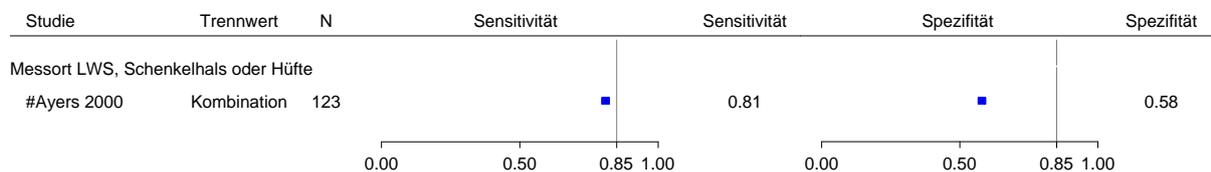
Die DXR erfüllt im Vergleich zur zentralen DXA bei postmenopausalen Frauen die Mindestanforderung nicht.

5.5.9.7 Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score**5.5.9.7.1 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose****Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$**

Eine Studie (Ayers 2000) untersuchte die Kombination des apparativen Verfahrens Ultraschall am Fersenbein mit dem Risikoscore SCORE und eine Studie (OSEODENT) untersuchte die Kombination der Messung der Panoramaaufnahme des Kieferknochens mit dem klinischen Risikoscore OSIRIS. Beide Studien zogen für die Referenzmessung die Messortkombination LWS, Schenkelhals oder Hüfte mit einem Trennwert für die DXA von $T \leq -2,5$ heran.

Die nachfolgende Abbildung 51 enthält die Ergebnisse von Ayers 2000.

Sonstige Verfahren: Quantitativer Ultraschall (Messort Fersenbein) + SCORE
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$



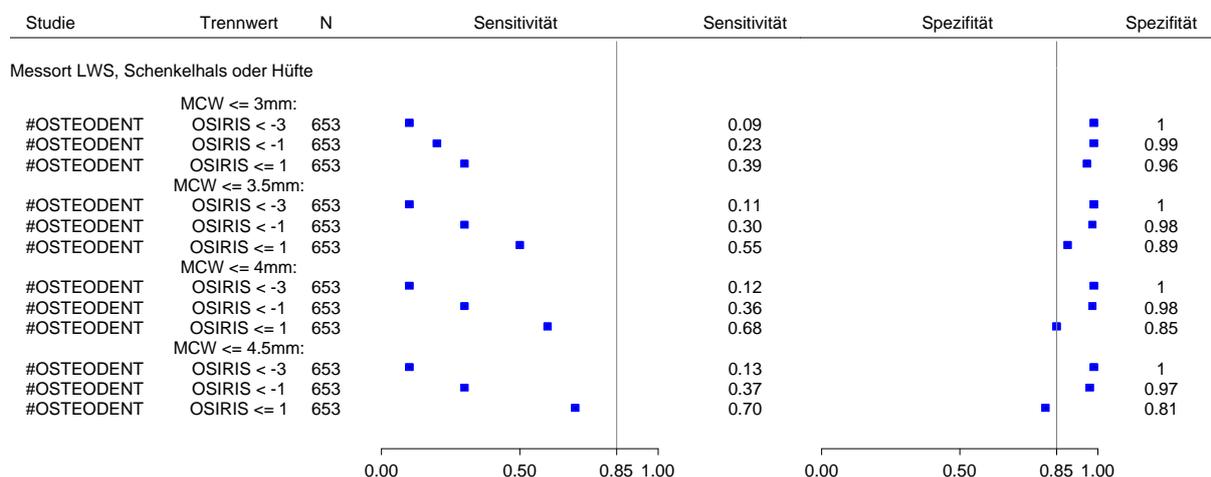
ergebnisgesteuerte Resultate
 Kombination = Ultraschall $T \geq -0.99$ und SCORE > 11

Abbildung 51: Teilziel 3: Indextest: Quantitativer Ultraschall + SCORE – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

Bei der Auswertung der diagnostischen Testgüte einer Kombination von Ultraschallmessung und, im positiven Falle ($T\text{-Score} \leq -1$) gefolgt von einer SCORE-Untersuchung (Trennwert > 11) zur Erkennung einer Osteoporose nach WHO erzielte Ayers 2000 Schätzer für die Sensitivität von 81 % und für die Spezifität von 58 %.

Die Ergebnisse von OSTEODENT finden sich in Abbildung 52.

Sonstige Verfahren: Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS
 Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose
 DXA-Trennwert: $T \leq -2.5$



ergebnisgesteuerte Resultate

Abbildung 52: Teilziel 3: Indextest: Panoramaaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS – Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Darstellung der Gütekriterien (Trennwert der zentralen DXA: $T \leq -2,5$)

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 %.

Zusammenfassung

Die Kombinationen von Ultraschalluntersuchung und SCORE sowie von Panoramaaufnahmen des Kieferknochens und OSIRIS erfüllen im Vergleich zur zentralen DXA für postmenopausale Frauen die Mindestanforderung nicht.

5.5.9.8 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 weniger als 5 Studien pro Indexverfahren aufgefunden wurden. Insgesamt konnten 16 Studien eingeschlossen werden, von denen auch 4 Studien im Abschnitt zu den Ultraschallverfahren und 3 Studien im Abschnitt zu den Risikoscores beschrieben wurden. In den 16 Studien wurden unterschiedlicher Verfahren mit der zentralen DXA hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte verglichen. Im Folgenden werden diese Verfahren genannt und kurz auf ihre Durchführung eingegangen.

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 einsetzen.

Die Ergebnisse für die untersuchten Indexverfahren sind im Folgenden kurz dargestellt. Für die DXA lag die breiteste Datenbasis vor (über 1000 in die Studien eingeschlossene Frauen). In allen Studien lag das mittlere Alter der Probandinnen und Probanden zwischen Mitte 50 und Anfang 70 Jahre.

Periphere DXA

Eine Studie wurde an Männern, 2 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 jeweils am Fersenbein, in der männlichen Population zusätzlich am Unterarm.

RA

Hierzu wurden 2 Studien zu Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose eingeschlossen. Es wurden in beiden Fällen Messungen an den Fingergliedern der nicht dominanten Hand durchgeführt.

Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens

Hierzu wurde eine Studie zu Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose eingeschlossen. In dieser wurde die Testgüte anhand von Panoramaaufnahmen des Kiefers durchgeführt. Dabei kamen sowohl visuelle (MCI) als auch automatisierte und halb automatisierte (MCW, kortikale Breite) Auswertungsmethoden 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

Vier Studien untersuchten die DXL vs. zentrale DXA an Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose. Die verwendete Messtechnik für den Indextest war in 3 Studien identisch, in der vierten Studie wurde ein Vorgängergerät verwendet; allerdings verwendeten die Studien unterschiedliche Trennwerte. Nur in einer von 4 geprüften Konstellationen konnte Homogenität nicht ausgeschlossen werden, sodass Daten zusammengefasst werden konnten (siehe hierzu unten).

DXR

Zur DXR wurden 2 Studien eingeschlossen. In beiden Studien wurden die Indextests (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

Es wurde eine Studie zur Kombination von Ultraschallmessung und dem SCORE untersucht und eine Studie zu Panoramaaufnahmen des Kiefers in Kombination mit dem OSIRIS. Letztere ist auch unter „Panoramaaufnahmen des Kiefers“ alleine beschrieben. Beide Studien untersuchten Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose.

Zusammenfassend war für die Studien, sofern mehrere Studien zu einem Verfahren und derselben Population eingeschlossen wurden, jeweils eine klinische oder auch technische

Heterogenität festzustellen. So unterschieden sich, wie auch schon in den Abschnitten zum Ultraschall und zu den Risikoscores beschrieben, die Studienpopulationen teilweise in ihrem Alter und ihren Selektionskriterien, standardisierte Knochendichtewerte oder andere Charakteristika wurden 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 unterschiedlichen Studien unterschiedliche Trennwerte untersucht.

Für 14 Studien wurde ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet: Aus einer Studie, die sowohl für die Bewertung der Panoramaaufnahme des Kiefers als auch für die der Panoramaaufnahmen des Kiefers + OSIRIS herangezogen wurde, konnte für die Ergebnisse zu Panoramaaufnahmen alleine ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet werden, für die Kombination lag allerdings ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die weitere Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial lag für den Vergleich DXR vs. zentrale DXA vor. Die Gründe für das hohe Verzerrungspotenzial waren über die Studien hinweg 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 Angaben zur Anzahl ausgewerteter Personen fehlten. Einmal wurde eine Rate fehlender Werte von über 20 % berichtet. Die zeitnahe Durchführung von Referenz- und Indextest war in 1 Studie nicht gegeben und blieb in 3 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 wie erwartet 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.

5.6 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 osteoporose-typischen 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

5.6.1 Resultierender Studienpool: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Tabelle 32 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 3 Studien (16 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 D.

Tabelle 32: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studienpool

Studiename	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
DOES	Nguyen TV et al. BMJ 1993; 307(6912): 1111-1115.	[207]	ja
	Nguyen TV et al. Am J Epidemiol 1996; 144(3): 255-263.	[208]	
	Nguyen TV et al. Am J Epidemiol 2001; 153(6): 587-595.	[209]	
	Nguyen ND et al. J Bone Miner Res 2005; 20(11): 1921-1928.	[210]	
	Nguyen ND et al. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(3): 955-962.	[211]	
MrOS	Bauer DC et al. Osteoporos Int 2007; 18(6): 771-777.	[212]	ja
	Blank JB et al. Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 557-568.	[213]	
	Cummings SR et al. J Bone Miner Res 2006; 21(10): 1550-1556.	[214]	
	Freitas SS et al. Osteoporos Int 2008; 19(5): 615-623.	[215]	
	Orwoll E et al. Contemp Clin Trials 2005; 26(5): 569-585.	[216]	
Rotterdamstudie	Burger H et al. Bone Miner 1994; 25(1): 1-13.	[217]	ja
	Hofman A et al. Eur J Epidemiol 1991; 7(4): 403-422.	[218]	
	De Laet CE et al. J Bone Miner Res 1998; 13(10): 1587-1593	[219]	
	Schuit SC et al. Bone 2004; 34(1): 195-202.	[220]	
	Van der Klift M et al. Bone 2002; 30(4): 643-648	[221]	
DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study			

5.6.2 Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose

5.6.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 33 bis Tabelle 36 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 3 Studien Daten zu klinisch manifesten Frakturen (DOES, Osteoporotic Fractures in Men [MrOS], Rotterdam Elderly Study [Rotterdamstudie]). Eine weitere Studie dokumentierte nur Daten zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen (Hongdsusit 2006, siehe Anhang D). 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 variierten in den Studien zwischen 3 und 12 Jahren – angegeben als Mittelwerte und / oder Median. Zwei Studien wurden in Übersee durchgeführt (Australien, USA) und eine in Westeuropa (Niederlande). Eine der 3 Studien war multizentrisch angelegt (MrOS).

Es handelt sich bei allen 3 Studien um bevölkerungsbezogene Kohortenstudien, die Ein- und Ausschlusskriterien waren nur knapp berichtet und beschränkten sich fast ausschließlich auf das Alter und die Lebenssituation der Probanden. 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 74 Jahren. Die Teilnehmer aller Studien lebten selbstständig.

Nur für DOES und MrOS wurde jeweils in einer der Publikationen der Anteil der Personen mit und ohne Osteoporose zum Rekrutierungszeitpunkt beschrieben. Bei DOES betrug dieser jeweils 12,5 % bzw. 87,5 % und bei MrOS 2 % bzw. 66 %, Osteopenie wiesen bei MrOS 32 % der Probanden auf.

Für alle 3 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 und bezüglich der medizinischen Versorgung 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 868 und 1690.

Die Größe der in den Publikationen analysierten Teilgruppen von Männern lag zwischen 689 und 826 (siehe auch Tabelle 36). 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) oder es lagen nicht für alle Männer Knochendichtemessungen vor (Nguyen et al. 2007). 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 Knochendichte 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 zwischen den 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. Zwischen den Publikationen konnten anhand der Basischarakteristika keine Unterschiede zwischen den Analysepopulationen ausgemacht werden. Allerdings waren diese 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 älter als 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 betragen ca. 5 und 7 Jahre. Die tatsächliche Anzahl eingeschlossener Männer in den für den vorliegenden Bericht relevanten Analysen 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.

Da bei allen 3 Studien 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 33: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studiencharakteristika

Studien-name	Land / Zentren	Rekrutierung bzw. Setting der Studienpopulation (ggf. Rekrutierung der Ursprungskohorte)	Eingeschlossene Population	Einschlusskriterien ^a	Ausschlusskriterien ^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
Rotterdamstudie	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
DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study; n. g. = nicht genannt;						

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), Auskunfts-fähigkeit der Probanden, wohnhaft in der Nähe der Klinik während der Studiendauer.

b: Als „primär“ deklarierte Zielgrößen in den Publikationen, hier in Fettdruck.

c: Frakturrendpunkte 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 [213] entnommen.

f: Daten Schuit et al. 2004 [220] entnommen

g: Daten van der Klift et al. 2002 [221] entnommen.

h: Daten De Laet et al. 1998 [219] entnommen.

Tabelle 34: 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 ^c	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	^h (max. 15)

11

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien- name Publika- tionsname	Popu- lation N	Alter in Jahren ^b	Personen mit Vor- frakturen N (%)	Ausgangsknochenichte als T-Scores oder Z-Scores ^c , ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. Osteoporose ^b		Knochenwirk- same Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen) ^{b, d}	Beobach- tungs- dauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
MrOS								
Blank et al. 2005 / Orwoll et al. 2005 ^k	5995	73,7 (5,9) ^l	1033 (17) ^{m, n}	n. g.	n. g.	Kalzium (mg/d): 1138,5 (591,0) ^{o, 1} Protein (g/d): 65,5 (27,0) ^{o, 1}	BMI: 27,4 (3,9) ^p Rauchen: nie: N = 2249 (38 %) früher: N = 3539 (59 %) aktuell: N = 206 (3 %)	7 ^q
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) ^o
Cummings et al. 2006	5384	73,8 ^r (n. g.)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 27,4 ^f Rauchen (aktuell): N = 167 (3 %)	4,4
Freitas et al. 2008	5995	73,6 (5,8) ^g	3319 (55) ^{g, s}	n. g.	Osteoporose: 120 (2) ^{g, t} Osteopenie: 1918 (32) normale BMD: 3957 (66)		Kortikoidsteroid ^u : 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) ^o

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

Studien- name Publika- tionsname	Popu- lation N	Alter in Jahren ^b	Personen mit Vor- frakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores ^c , ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. Osteoporose ^b		Knochenwirk- same Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen) ^{b, d}	Beobach- tungs- dauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Rotterdam- studie								
Van der Kliff et al. 2002	2445 ^v	67,5 (7,6) ^g	10 (0,4) ^{g, w}	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,7 (2,9) Raucher (aktuell): N = 716 (29 %) ^g	5,4 ^f
Schuit et al. 2004	3075	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	6,8 (2,3) ^o
BMD = Bone Mineral Density; BMI = Body-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 dargestellt.

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/m² angegeben.

e: Aus DOES wurden ausschließlich die Daten für Männer extrahiert.

f: Daten Ngyuen et al. 1993 [207] 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: 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,

l: Angabe Orwoll et al. 2005 [216] entnommen

m: Nach dem 50. Lebensjahr

Tabelle 34: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

n: Angabe Blank et al. 2005 [213] entnommen. Leicht diskrepante Angaben fanden sich bei Orwoll et al. 2005 [216]: N = 1017 (17 %)

o: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

p: Angabe Orwoll et al. 2005 [216] 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.

q: Angabe Blank et al. 2005 [213] entnommen.

r: Angabe als Mittelwert, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.

s: Es handelt sich hierbei vermutlich um jemals eingetretene Frakturen; für die vorliegende 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 %).

t: Messort: Gesamthüfte; Osteoporose- / Osteopeniedefinition nach WHO.

u: Laufende oder vorangegangene Behandlung.

v: Abweichende Angaben zwischen Text (N = 2445) und Tabelle (N = 2446).

w: Hüftfrakturen in den letzten 5 Jahren.

Tabelle 35: 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
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 [210] entnommen.

b: Daten Nguyen et al. 1996 [208] entnommen.

c: Daten Nguyen et al. 2005 [210] entnommen.

d: Daten Cummings et al. 2006 [214] entnommen.

Tabelle 35: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Erhebung des prognostischen Merkmals (Knochendichte)
(Fortsetzung)

e: Angaben Burger et al. 1994 [217] entnommen; Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf die Messungen am Schenkelhals.

f: Angabe Schuit et al. 2004 [220] entnommen.

g: Daten Burger et al. 1994 [217] entnommen.

Tabelle 36: 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
MrOS				
Bauer et al. 2007	5995	5607 ^j	5581 ^k	Frakturen nicht als Frakturen nach Niedrigtrauma verifiziert (N = 26)
			5606 ^l	Hüftfraktur nicht als Frakturen nach Niedrigtrauma verifiziert (N = 1)
Cummings et al. 2006	5995	5384 ^m	5384	trifft nicht zu
Freitas et al. 2008	5995	5995	5995	trifft nicht zu
Rotterdamstudie				
Van der Klift et al. 2002	7983	2445 ⁿ	2106	fehlende Angaben zu Kovariablen (N = 339)
Schuit et al. 2004	7983	3075	2437	keine DXA-Werte (N=638)
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 N_{Einschluss} und N_{Ausgewertet}.

d: Aktueller Stand (bei Publikation) einer laufenden Kohortenstudie.

e: Männer / Frauen: N = 1690 / N = 2161

f: Männer / Frauen: N = 1581 / N = 2095

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: Alle Probanden, für die QUS-Baselinewerte vorlagen.

k: Ausgewertet für nicht vertebrale Frakturen.

l: Ausgewertet für Hüftfrakturen.

m: Allerdings liegt hier eine Dateninkonsistenz von N = 1 vor (5995-610 [nicht kaukasische Herkunft] = 5385, in der Publikation wird allerdings N = 5384 berichtet).

n: Es gibt geringfügige Dateninkonsistenzen (N = 1 bezogen auf die Männer) zwischen der Fallzahlen im Textfluss und den Angaben in den tabellarischen Auswertungen.

5.6.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 37 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 Ergebniss 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.

Nur den Ergebnissen einer Publikation (Schuit et al. 2004, Rotterdamstudie) muss ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden, was an einer Ausfallrate von mehr als 20 % lag.

Tabelle 37: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials^a

Studienname Publikationsname	Vollständigkeit der Analysepopulation			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	Verblindung gegenüber prognostischen Information ^b		Adäquates Verfahren	Adäquate Adjustierung	Modellcheck			
DOES										
Nguyen et al. 1993	ja	ja	unklar ^d	ja	ja	ja	ja ^c	ja	nein ^f	niedrig
Nguyen et al. 1996	ja	ja	unklar ^d	ja	ja	ja	ja ^g		nein ^f	niedrig
Nguyen et al. 2001	ja	ja	unklar ^d	ja	ja	ja	unklar ^d		nein ^f	niedrig
Nguyen et al. 2005	ja	ja	unklar ^d	ja	ja	ja	ja ^g		nein ^f	niedrig
Nguyen et al. 2007	ja	ja	unklar ^d	ja	ja	ja	ja ^g ja		nein ^f	niedrig
MrOS										
Freitas et al. 2008	ja	ja	unklar ^d	ja	ja	ja	unklar ^d ja	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		nein ^f	niedrig
Rotterdamstudie										
Van der Klift et al. 2002	ja	ja	unklar ^d	ja	ja	ja	unklar ^d ja	ja	nein ^{f, h}	niedrig
Schuit et al. 2004	ja	nein ⁱ	unklar ^d	ja	ja	ja	unklar ^d		nein ^f	hoch ⁱ
DOES = Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study; MrOS = Osteoporotic Fractures in Men Study										

ja

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

Tabelle 37: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (Fortsetzung)

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 $N_{\text{Einschluss}}$ und $N_{\text{Ausgewertet}}$.

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: 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).

i: Ausfallrate betrug mehr als 20 %.

5.6.3 Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen

5.6.3.1 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 39 die detaillierten Angaben zu Frakturmessungen und -definitionen dargestellt sind, enthält Tabelle 40 die Angaben zu den Ergebnissen.)
- Frakturrisiko stratifiziert nach Knochendichteausgangswert (Tabelle 41)

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 38 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) und Hüftfrakturen lagen jeweils Auswertungen aus 2 Studien vor (MrOS und Rotterdamstudie bzw. MrOS und DOES), deren Ergebnisse gemeinsam betrachtet werden konnten. Sonst lag jeweils nur eine Auswertung vor. Die meisten Analysen zeigten statistisch signifikant erhöhte Frakturrisiken bei Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung. Auch in den nach Knochendichteausgangswerten stratifizierten Auswertungen wurden zumeist signifikant höhere Frakturrisiken in den niedrigen Strata gefunden. Insgesamt wurden statistisch signifikante 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 präzisieren 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 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 oder Gesamthüfte
 - niedrig traumatische Frakturen (inklusive klinisch manifester Wirbelkörperfrakturen): Messort Schenkelhals

Tabelle 38: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – statistisch signifikante Ergebnisse bei klinisch manifesten Frakturen^a

Studiename Publikationsname	Analysearten					
	Frakturrisiko bei Abnahme der KD pro SD			Frakturrisiko stratifiziert nach KD- Ausgangswert		
	DXA-Messorte			DXA-Messorte		
	LWS	Hüfte	SH	LWS	Hüfte	SH
<i>Nicht vertebrale Fraktur</i>						
MrOS						
Bauer et al. 2007	-	↑	↑	-	-	↑ ^b
Cummings et al. 2006	↑	↑	↑	-	-	-
Rotterdamstudie						
Schuit et al. 2004	-	-	-	-	-	↑ ^{c, d}
<i>Nicht vertebrale Frakturen ohne Hüftfraktur</i>						
MrOS						
Cummings et al. 2006	↑	↑	↑	-	-	-
<i>Hüftfraktur</i>						
MrOS						
Bauer et al. 2007	-	↑	↑	-	-	↑ ^b
Cummings et al. 2006	↑	↑	↑	-	-	-
DOES						
Nguyen et al. 1996	-	-	↑	-	-	-
Nguyen et al. 2005	-	-	↑	-	-	-
<i>Humerusfraktur</i>						
DOES						
Nguyen et al. 1996	-	-	↑	-	-	-
Nguyen et al. 2001	↑	-	↑	-	-	-
<i>Unterarm- / Handgelenkfraktur</i>						
DOES						
Nguyen et al. 2001	↔	-	↑	-	-	-
<i>Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur</i>						
MrOS						
Freitas et al. 2008	↑	↑	-	-	k. A.	-

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – statistisch signifikante Ergebnisse bei klinisch manifesten Frakturen (Fortsetzung)

Studiename Publikationsname	Analysearten					
	Frakturrisiko bei Abnahme der KD pro SD			Frakturrisiko stratifiziert nach KD- Ausgangswert		
	DXA-Messorte			DXA-Messorte		
	LWS	Hüfte	SH	LWS	Hüfte	SH
<i>Niedrig traumatische Fraktur (inklusive klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur)</i>						
DOES						
Nguyen et al. 1993	-	-	↑	-	-	k. A.
Nguyen et al. 1996	-	-	↑	-	-	-
Nguyen et al. 2007	-	-	↑	-	-	-
<p>↑ = 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)</p> <p>↔ = kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich eines statistischen Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Frakturen</p> <p>- = nicht untersucht</p> <p>DXA = Dual-Energy X-Ray Absorptiometry k. A. = keine Angabe zur statistischen Signifikanz; LWS = Lendenwirbelsäule; KD = Knochendichte; SH = Schenkelhals</p>						

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 39: 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
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

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

Tabelle 40: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten^a

Studiename Publikationsname	Beobachtungsdauer (Jahre)	Messort	Frakturtyp	Ausgewertete Personen N	Anzahl Personen mit Fraktur- ereignis 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
			Knöchel- frakturen		n. g.	OR 0,73 [0,53; 1,00] ^f
			Humerus- frakturen		n. g.	OR 0,48 [0,31; 0,75] ^f
			Wirbelkörper- frakturen		n. g.	OR 0,52 [0,39; 0,69] ^f
Nguyen et al. 2001	7,3 ^g	SH	alle 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- / Handgelenk- frakturen		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

(Fortsetzung)

Tabelle 40: 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) ⁿ	Gesamt- hüfte	Wirbelkörper- frakturen	5995	61	HR 1,9 [1,4; 2,5] ^o p < 0,001		
		LWS				HR 2,3 [1,6; 3,2] ^o p < 0,001		
Bauer et al. 2007	4,2 (1,0) ⁿ	SH	nicht vertebrale Frakturen	5581	239	HR 1,6 [1,4; 1,9] ^p		
		Gesamt- hüfte				HR 1,6 [1,4; 1,9] ^p		
		SH	Hüftfrakturen			5606	49	HR 3,5 [2,5; 4,9] ^p
Cummings et al. 2006	4,4 ¹	Gesamt- hüfte	nicht vertebrale Frakturen	5384 ^r	317	HR 1,63 [1,45; 1,83] ^p		
		SH				HR 1,60 [1,41; 1,81] ^p		
		LWS				HR 1,5 [1,33; 1,68] ^p		
		Gesamt- hüfte	Hüftfrakturen				59	HR 3,15 [2,40; 4,13] ^p
		SH						HR 3,68 [2,68; 5,05] ^p
		LWS						HR 1,54 [1,18; 2,02] ^p
		Gesamt- hüfte	nicht vertebrale Frakturen außer Hüfte				258	HR 1,38 [1,22; 1,57] ^p
SH				HR 1,34 [1,17; 1,54] ^p				
LWS				HR 1,47 [1,29; 1,68] ^p				
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.

Tabelle 40: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten (Fortsetzung)

- b: Diskrepanz zwischen Ergebnistabelle und beschriebenem Patientenfluss: Dort wird von 709 ausgewerteten Probanden berichtet.
- c: Frakturereignisse in der ausgewerteten Population.
- d: Adjustiert für Quadrizepskraft, Haltungsinstabilität, Alter war laut Autoren kein signifikanter Prädiktor.
- e: OR für eine Knochendichtedifferenz um eine SD nach oben; univariat.
- f: OR für eine Knochendichtedifferenz um eine SD nach oben; Schätzung in Cox Proportional Hazards Modell, unter Berücksichtigung von Alter, Quadrizepskraft, Haltungsinstabilität, vorangegangenen Stürzen, vorangegangenen Frakturen, Gewicht, Größe, Alkoholkonsum, körperlichem Aktivitätsindex, Thiazidgebrauch.
- g: Angabe als Median.
- h: RR multivariat für eine Knochendichtedifferenz von $-0,1 \text{ g/cm}^2$ (1 SD = 0,14 am Schenkelhals), unter Berücksichtigung von Alter, Quadrizepskraft, Haltungsinstabilität, Kalziumaufnahme mit der Nahrung, körperliche Aktivität, Gewicht, Größe, Größenverlust, Stürzen, Alkoholkonsum, Rauchen.
- i: RR univariat bezogen auf eine Knochendichtedifferenz von $-0,1 \text{ g/cm}^2$ (1 SD entspricht $0,21 \text{ g/cm}^2$ an der LWS).
- j: Hazard Ratio univariat bezogen auf eine Knochendichtedifferenz von $-0,12 \text{ g/cm}^2$ (entspricht in etwa einer SD).
- k: Hazard Ratio, adjustiert für Geschlecht, bezogen auf eine Knochendichtedifferenz von $-0,12 \text{ g/cm}^2$ (entspricht in etwa einer SD).
- l: Hazard Ratio, adjustiert für Alter und Geschlecht, bezogen auf eine Knochendichtedifferenz von $-0,12 \text{ g/cm}^2$ (entspricht in etwa einer SD).
- m: Hazard Ratio (Cox Proportional Hazard-Modell) unter Berücksichtigung von Alter, Haltungsinstabilität, Quadrizepskraft, Stürze, Vorfrakturen. HR bezogen auf eine Knochendichtedifferenz von $-0,12 \text{ g/cm}^2$ (entspricht in etwa einer SD).
- n: Angabe als Mittelwert und vermutlich SD in Klammern.
- o: Adjustiert für Alter (Cox Proportional Hazard-Model).
- p: Adjustiert für Alter und Studienzentrum (Cox proportional hazard model).
- q: Angabe vermutlich als Mittelwert, die Angabe eines Variabilitätsmaßes fehlte.
- r: Auswertung beschränkt auf Männer mit kaukasischer Ethnizität.

Tabelle 41: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert^a

Studiename 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 vertebrealen 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 41: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert^a (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) ^e	BMD SH Gesamtgruppe T-Score	2437		
			> -1	n. g.	26 ^b (6,6 ^b)	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	n. g.	89 ^b (8,3 ^b)	1,3 [0,8; 2,0]
			< -2,5	n. g.	30 ^b (17,3 ^b)	2,7 [1,6; 4,5]
			55-64 Jahre: T-Score			
			> -1	n. g.	7 ^b (3,5 ^b)	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	n. g.	26 ^b (5,3 ^b)	1,5 [0,7; 3,5]
			< -2,5	n. g.	7 ^b (16,3 ^b)	4,7 [1,6; 13,4]
			65-74 Jahre: T-Score			
			> -1	n. g.	11 ^b (7,8 ^b)	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	n. g.	34 ^b (7,9 ^b)	1,0 [0,5; 2,0]
			< -2,5	n. g.	10 ^b (11,7 ^b)	1,5 [0,6; 3,6]
			≥ 75 Jahre: T- Score			
			> -1	n. g.	8 ^b (15,8 ^b)	1,0 (Referenz)
			-1 - -2,5	n. g.	29 ^b (18,9 ^b)	1,2 [0,5; 2,6]
			< -2,5	n. g.	13 ^b (17,3 ^b)	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 dargestellt

b: Ereignisse / Stratum

c: Ereignisse pro 100 Personenjahre

d: Osteoporose, Osteopenie nach WHO-Definition: T-Score < -2,5 bzw. < -1 an LWS oder Schenkelhals

e: Eigene Berechnung der Daten aus Abbildung der Publikation.

Tabelle 41: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert (Fortsetzung)

f: Adjustiert für Alter und Studienzentrum.

g: Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

h: Ereignisse pro 1000 Personenjahre.

5.6.3.2 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6.3.3 Frakturassoziierte Schmerzen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6.3.4 Frakturassoziierte Mortalität

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6.3.5 Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität sind in Tabelle 42 und Tabelle 43 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 43), 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 42: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Gesamt mortalitätsrisiko bei Veränderung des DXA-Knochendichtemesswerts um eine Standardabweichung nach unten

Studienname Publications-name	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Erhebungs- zeitraum (Jahre)	Messtechnik / Messort	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer [95 %- KI]
Rotterdamstudie						
Van der Kliff et al. 2002	erfasst über Sterberegister (municipal authorities) und Primärärztdokumentationen	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 43: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Gesamtmortalitätsrisiko 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 Kliff et al. 2002	erfasst über Sterberegister (municipal authorities) und Primärarzdokumen- 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.

5.6.3.6 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen

Hierzu wurden keinen Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6.3.7 Zusammenfassung der Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose

Insgesamt wurden 3 bevölkerungsbezogene prospektive Kohortenstudien identifiziert, die für Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose den Zusammenhang der Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen untersuchten. 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 3 Studien untersuchten zwischen 709 und 5995 Männer, wobei 2 der Studien jeweils mehrere Tausend Männer betrachteten. Alle Männer lebten selbstständig und ihr mittleres Alter variierte zwischen ca. 68 und 74 Jahren. Die Beobachtungszeiträume betragen zwischen 3 und 12 Jahren (als Mittelwert oder als Median).

Nur in einer Studie musste einem Teil der Ergebnisse hohes Verzerrungspotenzial attestiert werden. Ansonsten wiesen die Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Insgesamt konnten nur sehr selten Ergebnisse mehrerer Studien für die Interpretation für eine Fragestellung herangezogen werden. Dies lag daran, dass nur selten die gleichen Kombinationen von Messort und Frakturart in mehreren Studien untersucht wurden. Die in Tabelle 44 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 44 nicht dargestellt.

Insgesamt können für einen Zusammenhang zwischen erniedrigter Knochendichte und erhöhtem Risiko für eine Fraktur bzw. für Gesamtmortalität für Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose folgende Belege bzw. Hinweise abgeleitet werden (siehe Tabelle 44):

- 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 44: Teilziel 4: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Beleglage zum statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen

Zielgrößen	Messorte	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 2 Studien, die Ergebnisse einer Studie weisen niedriges und die der anderen Studie hohes Verzerrungspotenzial auf.

b: Beruht auf 2 Studien, die Ergebnisse beider Studie weisen niedriges Verzerrungspotenzial auf.

5.6.4 Resultierender Studienpool: Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

Tabelle 45 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 D.

Tabelle 45: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studienpool^a

Studiename ^b	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Bewertung
Zustand nach Organtransplantation			
Ferrari 1996	Ferrari SL et al. Eur Respir J 1996; 9(11): 2378-2382.	[222]	nein ^c
Spira 2000	Spira A et al. Chest 2000; 117(2): 476-481.	[223]	ja
Shane 1996	Shane E et al. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 1740-1746.	[224]	ja
Hämodialysetherapie			
Taal 2003 ^d	Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8):1917-1921.	[103]	ja
	Taal MW et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(8): 1922-1928.	[104]	
	Taal MW et al. Kidney Int 2003; 63(3): 1116-1120.	[105]	

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 5.5.1). 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.

5.6.5 Charakteristika der bewerteten Studien zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und osteoporosetypischen Frakturen bei Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

5.6.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 46 bis Tabelle 49 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 eingeschlossenen 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 bizenitrisch 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 49).

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 49). 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 46: 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						

(Fortsetzung)

Tabelle 46: 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), Auskunftsbarkeit der Probanden, wohnhaft in der Nähe der Klinik während der Studiendauer.
- b: 10 mg Prednisonäquivalent/Tag über einen Zeitraum von 3 Monaten.

Tabelle 47: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studienname	Population N	Alter in Jahren ^a	Personen mit Vorfrakturen N (%)	Ausgangsknochenichte 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}	Beobachtungsdauer (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 %) ^c 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 47: 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 obstruktive Lungenerkrankung; IPF = Idiopathische Lungenfibrose; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; SE = Standardfehler; w = weiblich; m = männlich; HRT = Hormonersatztherapie; CF = Zystische Fibrose;								

a: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.

b: Gewicht in kg, BMI in kg/m².

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.

m: Ursprünglich wurden 50 Probanden rekrutiert. Drei wurden ausgeschlossen, da keine Baselinemessungen der Knochendichte zur Verfügung standen

Tabelle 47: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

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 48: 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 49: 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.

5.6.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

In Tabelle 50 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 Ergebnisses 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 50: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Studiename	Vollständigkeit der Analysepopulation			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	Verblindung gegenüber der prognostischen Information ^a		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.

5.6.6 Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen

5.6.6.1 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 C sind die Ergebnisse ergänzend in Tabelle 68 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.

5.6.6.2 Frakturassoziierte Funktionseinschränkungen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6.6.3 Frakturassoziierte Schmerzen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6.6.4 Frakturassoziierte Mortalität

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6.6.5 Gesamtmortalität

In Tabelle 51 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 51: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Gesamtmortalitätsrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert

Studiename	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.

5.6.6.6 Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei und nach Frakturen

Hierzu wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6.6.7 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 osteoporosetypische 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 52 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 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 52: Teilziel 4: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Beleglage zum statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen

Zielgrößen Grunderkrankung / Kondition	Messorte	LWS	Gesamthüfte	Schenkelhals
Klinisch manifeste Frakturen				
Zustand nach Organtransplantation		↔	-	↔
Gesamtmortalität				
Hamodialyse		↔	-	-
↔ = kein Beleg für oder Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturen - = nicht untersucht				

5.7 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 5.3.4.9), zeigte sich für keinen der in den eingeschlossenen diagnostischen Querschnittsstudien untersuchten Indextests, dass die Mindestanforderung erfüllt wurde (siehe Abschnitte 5.5.3.4, 5.5.6.4 und 5.5.9.8). Eine weiterführende Betrachtung der Vergleichbarkeit von Populationen aus Therapie- und Diagnostikstudien entfiel daher, eine Verknüpfung der Ergebnisse war nicht möglich.

5.8 Zusammenfassung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des Patientennutzens aus einer Knochendichtemessung zur Prävention von osteoporosetypischen Frakturen und 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 Nutznachweis 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 (RCT) herangezogen werden. Sollten keine RCT auffindbar sein, sollten auch gegebenenfalls eindeutig prospektiv geplante nicht randomisierte kontrollierte (Interventions-)Studien (CCT) mit adäquater Berücksichtigung des Problems einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) betrachtet werden.

Solche Studien wurden nicht identifiziert. Daher kann keine Aussage für den Nutzen oder Schaden einer Versorgungsstrategie mit Knochendichtemessung abgeleitet werden.

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 Nutzenachweis 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 RCT 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 Personen, die von einer Therapie profitieren können. Daraus lassen sich unter Umständen indirekt Aussagen über einen Nutzen einer Knochendichtemessung ableiten.

Insgesamt wurden 10 Interventionsstudien identifiziert. In 8 der 10 Studien wurden zur Indikationsstellung zentrale DXA-Messungen durchgeführt. Grenzwert für den Studieneinschluss war zumeist ein T-Score von $\leq -2,5$ – 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 ($\leq -1,6$ 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 6 in Deutschland zugelassenen pharmakologischen Interventionen in den zugelassenen Dosierungen (Bisphosphonate: Alendronat, Risedronat; Strontium Ranelat, Fluorid, Kalzitinin und Raloxifen) und einem frei verkäuflichen Nahrungsergänzungsmittel (Ipriflavon) einbezogen werden. In den eingeschlossenen Studien erhielten alle Verum- und Kontrollgruppen Kalzium und ggf. Vitamin-D-Substitution.

Die Studienpopulation wurde zumeist über folgende Einschlusskriterien definiert: Geschlecht (nur 2 Studien [Fluorid] 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 4 Studien Probanden mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose ausgeschlossen. Weiterhin wurden medikamentenspezifische Ausschlussgründe angeführt (z. B. gastrointestinale Vorerkrankungen in Alendronat-Studien). Informationen zur Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen bei Personen ohne Vorfrakturen, aber mit niedriger Knochendichte aufgrund sekundärer Osteoporoseformen wurden durch die systematische Literaturrecherche nicht identifiziert. Aus den 9 Studien zu den Arzneimitteln wurden insgesamt 19 732 Frauen und Männer in die vorliegende Bewertung einbezogen. Die Studie zu Ipriflavin untersuchte 474 Frauen.

Auf Studienebene wiesen 7 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 einer Studie als potenziell verzerrender Faktor eine inkonsequent umgesetzte ITT-Analyse hinzu. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde das Verzerrungspotenzial für 6 Studien als hoch eingestuft, in einer weiteren Studie erfolgte dies nur für einen Teil der berichteten unerwünschten Ereignisse. In 4 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 Frauen ab 65 Jahren und 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 und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien keine Daten beschrieben.

Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum Nachteil von Raloxifen ein Hinweis darauf, dass thromboembolische Ereignisse 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 durch wiederholte Knochendichtemessungen zu untersuchen, sollten Studien herangezogen werden, in denen eine Strategie mit Monitoring mit einer Strategie ohne Monitoring 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 RCT und CCT (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. Erfüllt ein Indextest diese Mindestanforderung nicht, bedeutet 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 67 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 33 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, 20 Studien schlossen postmenopausale Frauen 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 über 50 % und die der Osteopenie zwischen 63 % und über 80 %. Auch die mittels DXA erhobenen mittleren relativen Knochendichtewerte variierten zwischen den Studien – sie waren allerdings nur in 4 von 20 Studien für die gesamte Studienpopulation berichtet. 12 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 4 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 Einzelstudienbene wurde die Schwelle von 85 % für die untere Grenze des einseitigen 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 Einzelstudienbene 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 28 Studien identifiziert, die diagnostische Testgütekriterien von insgesamt 19 verschiedenen klinischen Risikoscores und Kriterienkatalogen im Vergleich zur zentralen DXA berichteten. Zwei Studien untersuchten Männer, 24 Studien

schlossen postmenopausale Frauen ein und 2 Studien untersuchten Personen mit rheumatoider Arthritis und damit mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose.

Für 15 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt, für die verbleibenden 13 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 16 Studien eingeschlossen. Unter „sonstige Verfahren“ wurden solche Verfahren subsumiert, für die weniger als 5 Studien pro Indexverfahren identifiziert wurden. Hierzu gehörten periphere DXA-Verfahren, die radiografische Absorptiometrie, die Single-Energy X-Ray Absorptiometrie (SXA), die Dual-X-Ray Laser Absorptiometrie (DXL), die Digital X-Ray Radiogrammetry (DXR) sowie Kombinationen von apparativen Verfahren und klinischem Score (Ultraschall + Simple Calculated of Osteoporosis Risk Estimation [SCORE], radiografische Absorptiometrie (RA) des Kiefers + Osteoporosis Index of Risk [OSIRIS]).

Nur für die peripheren DXA-Verfahren wurden sowohl Frauen und Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose als auch 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. Hinzu kam, dass pro Indexverfahren nur wenige Studien vorlagen.

Für 14 Studien wurde ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse abgeleitet. 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 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. 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 7 Studien zu patientenrelevanten Zielgrößen identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Darunter befanden sich 3 Studien mit 15 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. Drei weitere Studien, die ausschließlich Daten zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen beschrieben, untersuchten Personen nach Transplantation (2 Studien) und unter Glukokortikoidtherapie (siehe Anhang D).

Eine 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 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 aufgrund weiterer 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 [225].

Nach Ablauf von ca. 10 Jahren sollte die Literaturlage nun erneut geprüft werden.

Im vorliegenden Bericht wurde der zentralen Fragestellung, dem Nutznachweis 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 5.8 zusammengefasst, hier werden zunächst spezifische Aspekte der Teilziele diskutiert, anschließend allgemeine Aspekte.

Teilziel 1a: Knochendichtemessung als Intervention

In der systematischen Literaturrecherche wurden 2 Auswertungen einer Studie (Osteoporosis Population-based Risk Assessment [OPRA]) aufgefunden, die im Zusammenhang mit Teilziel 1a näher beleuchtet werden sollen, obwohl sie nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung entsprachen. Der Ausschlussgrund war, dass in der Studie keine Strategie ohne Knochendichtemessung enthalten war und Frauen mit und ohne Vorfrakturen eingeschlossen wurden.

Ziel der Untersuchung von LaCroix et al. 2005 [226] 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. Haupt-

bestandteil 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 I) 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 Risikofaktorgebogen eingesetzt, und Frauen mit mehr als 5 Risikofaktoren wurden zur Knochendichtemessung 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 Frakturnraten ($p \leq 0,05$; 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 Frakturnraten 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 [227]) 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 Frakturrendpunkt war auch in den adjustierten Analysen nicht statistisch 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 Frakturrendpunkt 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 Fraktarendpunkt 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 Fraktarendpunkt 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“).

Teilziel 1b: Therapie

Aussagen zum Nutzen eines diagnostischen Testverfahrens können auch abgeleitet werden, wenn randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegen, dass in einer mithilfe eines diagnostischen Testverfahrens als testpositiv identifizierten Studienpopulation durch therapeutische Interventionen der intendierte patientenrelevante Nutzen zu erzielen ist [98,228,229]. 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.

Mangels Studien für Teilziel 1a 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 Frauen ab 65 Jahren 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 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 Osteoporose ($T < -2,5$, 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 $T\text{-Score} \leq -2,5$ vor. Auch für Handgelenkfrakturen wies der Punktschätzer für diese Subgruppe numerisch in die gleiche Richtung. In anderen Subgruppen ($T\text{-Score} > -2,5$ bis $< -2,0$ sowie $T\text{-Score} > -2,0$ 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 ($T\text{-Score} -1,6$ bis $-2,5$).

MORE (Raloxifen) zeigte, dass Frauen, die über einen $T\text{-Score} < -2,5$ 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 $T\text{-Score} < -2,5$ 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 Frakturtypen 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 diesen beiden patientenrelevanten Zielgrößen wurden für das für den vorliegenden Bericht zu untersuchende Kollektiv keine Daten berichtet.

Nur eine Studie (Ringe 1998) setzte ein kombiniertes Instrument ein, mit dem frakturassoziierte Funktionseinschränkungen sowie Schmerzen gleichzeitig erhoben werden sollten (Combined Pain Mobility Score [CMPS]). 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 lediglich in der FIT-Studie berichtet. Hier 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 Hüftfrakturnraten. Da 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 mit unterschiedlichen Ausgangsknochendichtewerten können keine Aussagen gemacht werden, da für Mortalität keine stratifizierten Auswertungen vorlagen.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt konnte zum Nachteil von Raloxifen ein Hinweis darauf abgeleitet werden, dass thromboembolische Ereignisse 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 4 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 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 [230], wurden in den gesichteten Studien nicht berichtet.

Untersuchte Studienpopulationen

Die meisten Studien untersuchten Frauen. Zu Männern gab es nur 2 Studien und zu Personen ohne Vorfrakturen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose lagen für den vorliegenden Bericht gar keine Studien vor. 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 beleuchtet 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 Einschlusskriterien 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 [231]) und eine andere Studie eine Hormonersatztherapie vs. Placebo (Cauley et al. 2003 [232]). 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 [233], Peacock et al. 2000 [234], Preisinger et al. 2001 [235], Recker et al. 1996 [236], Reid et al. 1995 [237], Salmen et al. 2000 [238]).

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 [239], Campbell et al. 2004 [240], Luengo et al. 1994 [241], Saag et al. 1998 [242], Stempfle et al. 1999 [243]), 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 [244]). Compston et al. 2009 [245] 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 Frakturdektion präzisieren. 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 [246]. 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 [244]. 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). Hier zeigte sich einerseits, dass 97,5 % der Probandinnen im 3-jährigen Beobachtungszeitraum auf die Therapie angesprochen hatten, die mittlere Veränderung (mit geringer Varianz) allerdings in einer Größenordnung lag, die von der Varianz der intraindividuellen Messungen überdeckt wurde. Die Autoren schlossen aus diesen Auswertungen, dass die bei einzelnen Patienten erhobenen Messwerte innerhalb des 3-Jahres-Zeitraums wenig aussagekräftig sind, ein Monitoring einer (Alendronat)therapie innerhalb dieses Zeitraums daher nicht sinnvoll sei. Gestützt wird diese Beobachtung durch die

Ergebnisse einer Sekundärdatenauswertung von FIT- und MORE-Daten von Cummings et al. 2000 [247]. Hier beschrieben die Autoren, dass die Knochendichteverlaufsdaten bei den behandelten Patientinnen der beiden genannten Studien eine deutliche „Regression zur Mitte“ aufwiesen. Ein großer Teil der Patientinnen, bei dem im ersten Jahr unter Therapie ein deutlicher Verlust von Knochendichte zu beobachten war, wiesen im zweiten Jahr einen deutlichen Anstieg auf – und umgekehrt.

Die zweite von Compston et al. 2009 [245] 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 [248], dass nur etwa 16 % des gesenkten Frakturrisikos über die Veränderung der Knochendichte erklärbar war.

Kontrollierte Studien, die ein Therapiemonitoring untersuchten, wurden für den vorliegenden Bericht nicht gefunden.

Teilziel 3: Diagnostische Güte

Definition 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. [94] 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. [94] einen großen Informationsgewinn.

Dass 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 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 über 50 % und die der Osteopenie zwischen 63 % und über 80 %. Auch die mittels DXA erhobenen mittleren relativen Knochendichtewerte waren unterschiedlich zwischen den Studien – sie waren allerdings nur in 4 von 20 Studien für die gesamte Studienpopulation berichtet. Allerdings muss die Möglichkeit eines Spektrumeffekts beachtet werden, da eine variable Prävalenz ein Hinweis sein kann, dass sich auch die Definition der Krankheitsschwere unterscheidet. Dadurch kann die Generalisierbarkeit von Sensitivität und Spezifität gefährdet sein [249].

Die Daten zur diagnostischen Güte wurden ausschließlich 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 $\leq -2,5$) 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 Berichtes 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 $\leq -2,5$ bzw. $\leq -2,0$ gefunden wurden – bei Spezifitätswerten, die nur ausnahmsweise $> 50 \%$, in der Regel um 30 % oder darunter lagen (siehe hierzu auch Anhang B). 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 [250] 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.

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 Therapieansätze 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 [251,252]. 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.

Besonderheiten der Studien

Ein generelles Problem stellte sich aufgrund der fehlenden 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.

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. [253,254]) 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 [255].

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 [256] 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 [257]. 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 [22,258].

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.

Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten

Der Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung mit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte ist insofern problematisch, 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 [259], Risedronat [260] und Etidronat [261]. 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 [260]). Auf diese Weise wurden voneinander abweichende Datenpools für die Bewertungen der Cochrane-Autoren und des IQWiG herangezogen.

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 Screeninginstrument („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 [250].

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 [262]. Die Empfehlungen dieser Leitlinie basieren auf systematischen Übersichten mit Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Therapiestudien. Kontext für die NICE Guidance ist das opportunistische Osteoporosescreeing, anlässlich von Arztbesuchen wegen anderer Indikationen. Die Guidance empfiehlt die Behandlung zur Primärprävention von Frakturen (hier: Prävention von Erstfrakturen) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose ($T\text{-Score} \leq -2,5$, gemessen per DXA an der Hüftregion und / oder LWS) unter folgenden Bedingungen: erstens, Frauen über 70 Jahre mit einem unabhängigen klinischen Risikofaktor für Frakturen⁴ oder einem Indikator für eine niedrige Knochendichte⁵, 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 beinhalten 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 [263] und der vorliegenden Bewertung. Als Grundlage für die NICE-Empfehlungen wurde eine systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte 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

⁴ Im Kontext der NICE Guidance: Hüftfrakturen bei den Eltern, mehr als 4 Einheiten Alkohol/Tag, rheumatoide Arthritis.

⁵ Im Kontext der NICE Guidance: $BMD < 22 \text{ kg/m}^2$, ankylosierende Spondylitis, Morbus Crohn, längerfristige, krankheitsbedingte Immobilität, unbehandelte vorzeitige Menopause.

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 vertebrealen Frakturen bzw. Hüftfrakturen, erklärt wahrscheinlich, warum die von NICE durchgeführten Meta-Analysen für die genannten Behandlungsoptionen zu statistisch signifikanten Ergebnissen kamen.

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 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 Frauen ab 65 Jahren 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 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 Zusammenhang nicht besteht.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Teilziel 1 (Knochendichtemessung zur Feststellung einer Osteoporose)

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.

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.

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, Giacobelli 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, Menecier 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.

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 (Sofia)* 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.

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.

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, Demuyne 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, Zmierzak 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.

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.

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.

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 dxa 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.

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.

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.

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.

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.

Rosenthal 1997

Rosenthal 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.

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 2003⁶

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.

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.

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.

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.

Young 1993

Young H, Howey S, Purdie DW. Broadband ultrasound attenuation 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**

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.

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.

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.

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.

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.

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 2003⁷

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.

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.

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.

⁷ Diese Studie wurde auch für Teilziel 3, diagnostische Güte, eingeschlossen. Sie wird deshalb entsprechend auch unter Teilziel 3 (siehe oben) unten aufgeführt

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 Consensus 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 dagger. *J Bone Miner Res* 2009; Epub ahead of print
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. *DMW* 2008; 133: 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. Daiichi Sankyo. Evista 60 mg Filmtabletten [Online]. In: Rote Liste Online. [Zugriff am 29.04.2009]. URL: <http://www.rote-liste.de>.
62. Servier Deutschland. Protelos: Fachinformation [Online]. 01.2008 [Zugriff am 14.10.2008]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
63. Strontiumranelat (Protelos) bei Osteoporose? Arznei-telegramm 2004; 35(12): 137-138.
64. Lilly. Forsteo: Fachinformation [Online]. 03.2009 [Zugriff am 30.04.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
65. 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>.
66. 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.
67. Strathmann. Ossofortin plus: Fachinformation [Online]. 03.2006 [Zugriff am 20.04.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
68. 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>.
69. Lilly. Forsteo: Fachinformation [Online]. 08.2007 [Zugriff am 19.11.2007]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
70. Verbraucherzentrale Nordrhein-Westfalen. Nahrungsergänzungsmittel: eine Produktübersicht von A-Z; Isoflavone [Online]. 2008 [Zugriff am 06.08.2008].

71. 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>.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Genant HK. Interpretation of bone densitometry. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64(6 Suppl): 20S-25S.
79. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(5): 662-672.
80. 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.
81. 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.
82. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11(2): 88-94.
83. 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.

84. 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.
85. 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.
86. 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 Med* 2007; 4(10): 1623-1627.
87. 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.
88. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13(10): 777-787.
89. 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.
90. 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. *Clinical Chemistry* 2008; 54(4): 729-737.
91. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
92. 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.
93. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004; 329(7458): 168-169.
94. 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.
95. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London: BMJ Books; 2001.
96. 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.
97. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454): 1490-1497.

98. 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](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FACA257161001F1389/$File/guidelines2.pdf).
99. 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>.
100. 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_primarer_und_sekundaerer_Osteoporose.pdf.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.

110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacobelli 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.
115. 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.
116. Sebert JL, Richard P, Menecier 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.

122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Wirksamkeit von Etidronat und sequenziellem Monofluorophosphat bei schwerer postmenopausaler Osteoporose. *Arthritis Rheum (Munch)* 2006; 26(1): 15-21.
128. Goemaere S, Zmierzak 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. Boyanov M, Temelkova N, Popivanov P. Diagnostic value of the ultrasound screening for osteoporosis in postmenopausal women [Bulgarisch]. *Akush Ginekol (Sofiiia)* 2002; 41(4): 17-22.
133. 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.

134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Rosenthal 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.
145. 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.
146. 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.

147. Young H, Howey S, Purdie DW. Broadband ultrasound attenuation compared with dual-energy X-ray absorptiometry in screening for postmenopausal low bone density. *Osteoporos Int* 1993; 3(3): 160-164.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Hermann WH. Stellenwert der Knochendichtemessverfahren Dual-X-ray-Absorptiometrie (DXA) und quantitativer Ultraschall (QUS) bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern [Dissertation]. Wettenberg: VVB Lauferweiler Verlag; 2005. URL: <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2006/2681/pdf/HermannWalterHelmut-2005-11-21.pdf>.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.

159. Börger U. Untersuchungen mittels quantitativen Ultraschall (QUS) im Vergleich zur planaren Osteodensitometrie (DXA) bei sekundärer Osteoporose [Dissertation]. Göttingen: Universität; 2003.
160. 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.
161. Foldes A, Rimón A, Keinan D, Popovtzer M. Quantitative ultrasound of the tibia: a novel approach for assessment of bone status. *Bone* 1995; 17(4): 363-367.
162. Sosa M, Saveeda P, Muñoz-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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.

172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.

184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JJ, 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. Schwartz EN, Stenberg DM. Prescreening tool to determine who needs DXA. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4(4): 148-152.
195. 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.
196. 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.

197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. Ward KA, Cotton J, Adams JE. A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int* 2003; 14(5): 389-395.
202. Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res* 1994; 102(1): 68-72.
203. Kullenberg R. Reference database for Dual X-ray and Laser (DXL) Calscan bone densitometer. *J Clin Densitom* 2003; 6(4): 367-371.
204. 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.
205. 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.
206. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington HV. Radiomorphometric indices of the mandible in a British population. *Dentomaxillofacial Radiol* 1999; 28(3): 173-181.
207. 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.
208. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144(3): 255-263.
209. 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.
210. 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.

211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. *Chest* 2000; 117(2): 476-481.

224. 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.
225. 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>.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. Kuehn BM. Long-term risks of bisphosphonates probed. *JAMA* 2009; 301(7): 710-711.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. Preisinger E, Kersch-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.

236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
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.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. Compston J. Monitoring bone mineral density during antiresorptive treatment for osteoporosis. *BMJ* 2009; 338: b1276.
246. 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.
247. 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.

248. 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.
249. Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 598-602.
250. McLeod KM, Johnson CS. Identifying women with low bone mass: a systematic review of screening tools. *Geriatr Nurs* 2009; 30(3): 164-172.
251. 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.
252. 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.
253. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forcica 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.

261. 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.
262. 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>.
263. 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>.
264. Kanis J, Melton LJ, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8): 1137-1141.
265. 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. *Osteoporosis Int* 1997; 7(1): 59-64.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. 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). *Osteoporosis Int* 2009; 11(897): 904.
270. 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. *Osteoporosis Int* 1998; 8(5): 468-489.
271. 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 Rheum* 1995; 14(1): 68-75.

272. 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.
273. 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.
274. Mema HE, Meema S. Postmenopausal osteoporosis: simple screening method for diagnosis before structural failure. *Radiology* 1997; 164(2): 405-410.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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. *Osteoporos Int* 1995; 5(3): 174-184.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.

286. 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.
287. 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.
288. Lems W, Dijkmans B. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57(6): 325-327.
289. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Belle Mead: Excerpta Medica; 1999.
290. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: NOF; 2003.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.

Anhang A – Teilziel 3: Detaillierte Tabellen zu Studien zur diagnostischen Güte

A1 – Quantitative Ultraschallverfahren

Tabelle 53: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika

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		
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>									
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
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>									
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 53: 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		
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}
	<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter:</i>								
	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
		<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Osteoporosestatus (ja / nein)</i>							
		<i>nein:</i> 60,0 (7,0)		n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,7 (4,6)
		<i>ja:</i> 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.	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 53: 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			
Diez-Perez 2003	Gesamtgruppe:			n. g.	n. g.	n. g.	n. g. ^p	n. g.	n. g.	
	267	72,6 (5,3)		n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	
	<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Osteoporosestatus (ja / nein)</i>									
	<i>ja:</i>									
	149	73,6 (5,37)	44 / 149 (29,5)	<i>T-Scores:</i>	n. g.	-2,30 (0,79)	-3,30 (0,56)	n. g.	47,8 (6,09) ^g	BMI: 27,2 (4,1)
				<i>Z-Scores:</i>	n. g.	-0,37 (0,75)	-0,70 (0,68)	n. g.		
<i>nein:</i>										
118	71,3 (4,93)	19 / 118 (16,1)	<i>T-Scores:</i>	n. g.	-0,98 (0,80)	-1,70 (0,68)	n. g.	49,2 (5,69) ^g	BMI: 29,1 (4,6)	
			<i>Z-Scores:</i>	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 53: Teilziel 3: Indextext: 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 ^g : N = 47 (44 %)
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. ^r	n. g. ^s	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 Hormonersatztherapie: N = 31 (28 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Teilziel 3: Indextext: 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		
Macia Pareja 2003	30	Gesamtgruppe ^m : 61 (9)	8 / 30 (27) ⁱ	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 30,6 (4,2) Medikation: N = 2 (6 %)
		<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Osteoporosestatus (ja / nein)</i>							
		<i>ja:</i> 62 (9)	3 / 13 (23) ⁱ	<i>T-Scores: -3,36 (0,59) ohne Angabe des Messortes</i>				48 (6) ^u	<i>BMI: 30,05 (3,86) Medikation: 14 %</i>
		<i>nein:</i> 61 (9)	5 / 17 (29) ⁱ	<i>T-Scores: -1,51 (0,69) ohne Angabe des Messortes</i>				46 (8) ^u	<i>BMI: 31,07 (4,46) Medikation: 0 %</i>
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.
Pfister 2003	38	n. g. ^z	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Rosenthal 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 53: Teilziel 3: Indextext: 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		
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.
Young 1993	578	50-54 ^{dd}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose									
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>									
Diaz-Guerra 2006	140 ^l m = 109 w = 31	53,6 (12,5) ^{ee}	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 ^{ff} : 4,8 (3,1), (0-15) ⁿ

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Teilziel 3: Indextext: 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		
Pajouhi 2005	42 ^l m = 20 w = 22	40,2 (11,9) ^{gg} (21-66) ⁿ	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 23,8 (4,0) (15,4-34,4) ⁿ Kortikosteroide ^{hh} : 12,70 (11,71) (2,82-68,44) ⁿ	
<i>Hämodialysetherapie</i>									
Taal 2003	106 ⁱⁱ m = 48 w = 40	58 (17) ^{gg} (18-87) ⁿ	n. g.	T-Score: -0,31 (2,25) Z-Score: 0,56 (2,22)	-1,25 (1,37)	-1,51 (1,38)	n. g.	n. g.	n. g.
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>									
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 53: Teilziel 3: Indextext: 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		
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>									
Jahnsen 1999	110 m = 44 w = 66	Gesamtgruppe: n. g.	29 / 110 (26) ^{ji}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
		<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Erkrankung:</i>							
		<i>Morbus Crohn:</i>							
	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 %)
		<i>Colitis ulcerosa:</i>							
	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 53: Teilziel 3: Indextext: 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) ^{e, e}
				Messort Wirbelsäule	Messort Hüfte	Messort Schenkelhals	Andere Messorte		
Javaid 2001 ^{kk}	118 ^{ll} m = 53 w = 65	48 (16)	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 70 (3) Raucher ^{mm} : N = 72 (61 %)	n. g.		
Turk 2007	126 ⁿⁿ m = 63 w = 63	34,9 (12)	28 / 126 (22)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 21,6 (5) Kortikosteroide: N = 77 (61 %)	
<i>Mukoviszidose</i>									
Flohr 2002	75 ^l m = 38 w = 37	25,3 (0,8) ^{oo}	11 / 55 (20)	T-Scores: -1,40 (0,17) ^{oo}	n. g.	-0,54 (0,16) ^{oo}	n. g.	BMI: 19,9 (0,3) Kortikosteroide: oral: 20 % inhalativ: 60 %	
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>									
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.
<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Geschlecht:</i>									
	m = 178	m: 48 (14) (17-76) ^{pp}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
	w = 229	w: 51 (16) (18-85) ^{pp}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Teilziel 3: Indextext: quantitative Ultraschallmessungen – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

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.
- 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: Patienten mit vertebralem Frakturen und Hüftfrakturen waren ausgeschlossen.
- s: Nicht angegeben für die gesamte Stichprobe (es wurden nur für die osteoporotischen Probandinnen T-Scores berichtet).
- t: Angaben beziehen sich auf Anamnesedaten + Alter > 45 Jahre.
- u: Alter bei Einsetzen der Menopause.
- 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: Angabe des Lagemaßes fehlte, Angabe des Variabilitätsmaßes vermutlich als Spannweite.

ee: Eigene Berechnung der Standardabweichung.

ff: Angabe als Dosis in mg.

gg: Angabe als Mittelwert und vermutlich Standardabweichung in Klammern.

hh: Angabe in g.

ii: Alle weiteren Angaben beziehen sich allerdings auf die 88 ausgewerteten Personen.

jj: Insgesamt waren es 35 Frakturen bei den 29 Patienten.

kk: Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe, diese wurden teilweise aus den Daten für die Teilgruppen errechnet.

ll: 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.

mm: Angaben beziehen sich auf Menschen, die jemals geraucht haben.

nn: Basisdaten wurden für die eingeschlossene Population angegeben. Ausgewertet wurden allerdings nur N = 92 Teilnehmer.

oo: Angaben als Mittelwert und Standardfehler in Klammern.

pp: Angabe vermutlich als Spannweite.

Tabelle 54: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^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.	$T \leq -2,5^g, h$	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	$T \geq -0,99^g$	$\geq T \geq -2,49^g$ -1	$T \leq -2,5^g$	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben)
Bachman 2002	Lunar DPX-L (n. g., USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g.	$-1 > T > -2,49^g$	$T \leq -2,5^g$	nach Herstellerangaben (NHANES-III)	n. g.
Boonen 2005	Hologic QDR-4500a (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Hüfte	n. g.	n. g.	$T < -2,5^g$	eigene nationale Referenzpopulation ⁱ	Kurzzeit-Präzisionsfehler: < 1 %
Boyanov 2002	Hologic QDR-4500a-Elite (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4)	n. g.	n. g.	$T \leq -2,5^g$ $T \leq -1,0^j$	nach Herstellerangaben (NHANES-III)	In-vivo-Präzision: 1,1 % In-vitro-Präzision (Phantomerhebungen): 0,44 %

(Fortsetzung)

Tabelle 54: 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		
Cook 2005	Hologic QDR-4500C (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	$T \leq -1,0$ gemessen an mindestens einem Messort	$T \leq -2,0$	$T \leq -2,5$	nach Herstellerangaben	n. g.
Damilakis 2001	Hologic QDR-1000 Plus (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	n. g.	n. g.	$T \leq -2,5^g$	eigene Referenzpopulation: N = 71 Frauen im Alter von 20-35 Jahren	In-vivo-Präzision (27 unabhängige Messungen): 1,3 %
Diez-Perez 2003	Hologic QDR-4500 SL TM (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	n. g.	n. g.	$T \leq -2,5^g$	nach Herstellerangaben ^k	In-vivo-Präzision: 1,65 %
Dubois 2001	Lunar Expert-XL (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g. gemessen an mindestens einem Messort	$-1 > T > -2,5^g$	$T \leq -2,5^g$	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. gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	$T \leq -2,5^l$	n. g.	n. g.
Langton 2000	Lunar DPX-L (n. g.)	Wirbelsäule Schenkelhals	$T \geq -1,0^g$ gemessen an mindestens einem Messort	$-1,0 > T > -2,5^g$	$T \leq -2,5^g$	nach Herstellerangaben	n. g.
Larijani 2005	Lunar (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Trochanter	$T > -1,0^g$ Auswertungen für Einzelmessorte	$-1,0 \geq T \geq -2,5^g$	$T < -2,5^g$	nach Herstellerangaben	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte ^d			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Lippuner 2000	Hologic QDR-1000W ⁰⁰ (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g. gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	T < -2,5 ^g	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 gemessen an mindestens einem Messort	-1,0 ≥ T ≥ -2,5 ^g	T < -2,5	eigene Referenzpopulation: N = 50 Frauen von 20-30 Jahren (Teilnehmerinnen der Zwillingsstudie)	n. g.
Nairus 2000	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g. gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	T < -2,5 ^g	nach Herstellerangaben (NHANES-III)	Wirbelsäule: 0,76 % Schenkelhals: 1,41 % Hüfte: 0,91 %
Pfister 2003	Hologic 1000 (n. g.)	Hüfte	T > -1,0 ^{g, m}	-1,0 ≥ T > -2,5 ^{g, m}	T ≤ -2,5 ^{g, m}	n. g.	tägliche Qualitätssicherung, Phantommessungen, Hüfte: < 1 %
Rosenthal 1997	Lunar DPX (n. g.)	Wirbelsäule Schenkelhals	n. g. Auswertungen für Einzelmessorte	-1,0 ≥ T ≥ -2,5 ^g	T < -2,5 ^g	n. g.	n. g.
Sim 2000	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	n. g. gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	T ≤ -2,5 ^g	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 54: 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		
Sim 2005	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	n. g.	n. g.	T < -2,5 ^g	n. g.	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				
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				
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose							
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>							
Diaz-Guerra 2006	Hologic QDR-4500 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5 ^g	Standarddaten aus Spanien ⁿ	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				
Mack-Shipman 2004	Hologic QDR 2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	n. g.	T ≤ -1,0	T ≤ -2,5 ^g	Referenzpopulation NHANES-III ^o	Präzisionsfehler: Hüfte: 1,3 % Wirbelsäule: 1,2 %
			gemessen an mindestens einem Messort				
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	-1 > T > -2,5 ^g	T ≤ -2,5 ^g	nach Herstellerangaben	n. g.
			Auswertungen für Einzelmessorte				

(Fortsetzung)

Tabelle 54: 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		
<i>Hämodialysetherapie</i>							
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.
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>							
Hermann 2005	Prodigy-Lunar (n. g.)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5 ^g	n. g.	n. g.
Jansen 2003	Hologic (Waltham, Massachusetts, USA) oder Lunar (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule Schenkelhals	n. g.	-1 > T > -2,5 ^g	T < -2,5 ^g	n. g.	n. g.
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>							
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 ^p			n. g.	Schenkelhals / Wirbelsäule: < 2 %
Turk 2007	Delphi W S / N 700483 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	n. g. gemessen an mindestens einem Messort	-1 > T > -2,5 ^g	T < -2,5 ^g	nach Herstellerangaben	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium / Trennwerte ^d			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
<i>Mukoviszidose</i>							
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)
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>							
Börger 2003	Hologic QDR-1000 TM (Siemens, Erlangen, Deutschland)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	n. g.	n. g.	T < -2,5	gesunde 30-jährige Personen (nicht näher beschrieben)	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				
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 [160].

j: Als „Risikopopulation“ bezeichnete Gruppe.

k: Als Referenz in der Publikation angegeben: V.9.03C., November 1999 (nicht näher beschrieben).

Tabelle 54: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

l: Nach Kanis et al. 1994 [264].

m: Diese Angaben waren nicht eindeutig aus einer Grafik ablesbar.

n: Nach Díaz Curiel et al. 1997 [265].

o: Nach Looker et al. 1995 [266].

p: Entsprechend Angaben der Leitlinie nach Eastell et al. 1998 [267].

Tabelle 55: 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.
Diez-Perez 2003	267	267	trifft nicht zu
Dubois 2001	217	217	trifft nicht zu
Falgarone 2004	106	n. g. ^e	n. g.
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)
Pfister 2003	n. g.	38	n. g.
Rosenthal 1997	n. g.	2500	n. g.
Sim 2000	46	46	trifft nicht zu
Sim 2005	n. g.	115	n. g.
Young 1993	n. g. ^g	578	n. g.
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>			
Diaz-Guerra 2006	140	n. g. ^d	n. g.
Mack-Shipman 2004	38	37 ^h	Läsion am Fuß (N = 1)
Mondry 2001	50	47	zurückgezogene Einwilligung ⁱ (N = 2) technische Probleme bei der Messung per DXA (N = 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

Studienname ^a	N ^{Einschluss} ^b	N ^{Ausgewertet}	Ausschlussgründe (Anzahl Personen)
Pajouhi 2005	42	n. g. ^d	n. g.
<i>Hämodialysetherapie</i>			
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 ^j
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>			
Hermann 2005	226 ^k	Messort Schenkelhals: 222 Messort LWS: 226	TEP der Hüfte (N = 4)
Jansen 2003	50	50	trifft nicht zu
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>			
Jahnsen 1999	Morbus Crohn: 60 Colitis ulcerosa: 60	Morbus Crohn: 53 Colitis ulcerosa: 57	nicht interpretierbare Werte ^l (N = 10)
Javid 2001	118	111 ^m	n. g.
Turk 2007	126	92	n. g.
<i>Mukoviszidose</i>			
Flohr 2002	75	n. g. ^d	n. g.
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>			
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.

Tabelle 55: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

g: 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.

h: 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.

i: Es blieb unklar, ob diese Patienten bereits eine Ultraschallmessung erhalten hatten.

j: Doppelnennungen von Patienten sind in dieser Auflistung denkbar.

k: Eingeschlossen wurden 154 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und 72 Kontrollpersonen.

l: Die Messungen dieser 10 Patienten wurden wegen vorübergehender technischer Probleme nicht durchgeführt.

m: 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 56: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Bewertung der Übertragbarkeit

Studienname ^a	Generalisierbarkeit	Replizierbarkeit
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Goemaere 2002	ja	ja
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
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
Diez-Perez 2003	unklar ^d	ja
Dubois 2001	unklar ^c	ja
Falgarone 2004	unklar ^c	unklar ^e
Langton 2000	unklar ^{b, c}	unklar ^b
Larijani 2005	unklar ^{b, c}	unklar ^f
Lippuner 2000	unklar ^{b, c}	ja
Macia Pareja 2003	ja	unklar ^b
Naganathan 1999	unklar ^{b, c}	ja
Nairus 2000	ja	ja
Pfister 2003	ja	unklar ^e
Rosenthal 1997	ja	unklar ^e
Sim 2000	unklar ^c	unklar ^e
Sim 2005	unklar ^b	unklar ^e
Young 1993	unklar ^b	unklar ^f
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>		
Diaz-Guerra 2006	ja	ja
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>		
Mack-Shipman 2004	ja	ja
Mondry 2001	ja	ja
Pajouhi 2005	unklar ^g	unklar ^f
<i>Hämodialysetherapie</i>		
Taal 2003	unklar ^b	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Bewertung der Übertragbarkeit (Fortsetzung)

Studiename ^a	Generalisierbarkeit	Replizierbarkeit
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Fortsetzung)</i>		
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>		
Hermann 2005	unklar ^{b, c}	unklar ^h
Jansen 2003	ja	ja
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>		
Jahnsen 1999	ja	ja
Javaid 2001	ja	unklar ^h
Turk 2007	ja ⁱ	ja
<i>Mukoviszidose</i>		
Flohr 2002	ja	ja
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>		
Börger 2003	unklar ^j	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: Die untersuchte spanische Population ist vergleichsweise alt. Die Übertragbarkeit bleibt zudem durch die regionalen Besonderheiten fraglich.

e: Es fehlen Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation zur Ableitung relativer Messgrößen (betrifft Referenz- sowie Indextest).

f: Keine Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation zur Ableitung relativer Messgrößen (Indextest).

g: Zusammenstellung der Stichprobe bleibt unklar.

h: Fehlende Angaben zum herangezogenen Referenzkollektiv zur Ableitung relativer Messgrößen (Referenztest).

i: Die untersuchte Population ist sehr jung.

j: Es finden sich keine hinreichenden Angaben (Stichprobenbeschreibung, Selektionskriterien) hierzu.

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Studien- name ^a	Goldstandard ^b		Präva- lenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]	
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte									
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>											
Goemaere 2002	T ≤ -2,5	Hüfte	12,3 ^g	-0,3 m/s	18*	11*	83*	123*	62,1	59,9	
				Tibia (SOS)							
				-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	
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>											
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 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Bachman 2002 (Fortsetzung)	<i>Subgruppen, nach Alter stratifiziert:</i>									
	<i>45-54 Jahre (N = 86)</i>		8	<i>T ≤ -2,5ⁱ (SI)</i>	1*	6*	4*	75*	14	95
	<i>55-65 Jahre (N = 118)</i>		15	<i>T ≤ -2,5ⁱ (SI)</i>	4*	14*	5*	95*	22	95
	<i>> 65 Jahre (N = 110)</i>		41	<i>T ≤ -2,5ⁱ (SI)</i>	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 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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
T	Analysen für 90 % Sensitivität:		21,6	Distaler Radius (1) ^l	42*	3*	143*	20*	93	12
	≤ -2,5	LWS oder Hüfte		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
				≤ -1,0	LWS oder Hüfte	Distaler Radius (1) ^l	132*	12*	52*	12*
Proximale Phalanx (2) ^l	130*	14*	50*			14*	90	22		
Tibia (1,5) ^l	135*	9*	62*			2*	94	3,3		

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien- name ^a	Goldstandard ^b		Präva- lenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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
Damilakis 2001	T ≤ -2,5	Schenkelhals	12	T ≤ -1,3 (BUA)	37*	17*	68*	331*	68	83
				≤ -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	T 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 ^m	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 ⁿ	25	58 dB/MHz (BUA) = optimaler Trennwert ^m	40*	14*	41*	122*	74	75
				1533 m/s (SOS) = optimaler Trennwert ^m	38*	16*	51*	112*	70	69

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien- name ^a	Goldstandard ^b		Präva- lenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Falgarone 2004 ^o	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
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*		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* ^{8*}	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				

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Langton 2000 (Fortsetzung)	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
	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

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Larijani 2005 ^p	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 ^q		32*	4*	209*	175*	87,5	45,5
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. ^r	8	5	2	15	61,5	88,2
	T ≤ -1,0	LWS	87*	Trennwert n. g. ^r	22	4	2	2	84,6	50

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Naganathan 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
	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				

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Pfister 2003	T ≤ -2,5	Hüfte	34,2*	T-Score ^s	2	11*	12*	13	15,4*	52,0*
	T ≤ -1,0		86,8*	T-Score ^s	11	22*	1*	4	33,3*	80,0*
Rosenthal 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 ^q (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 ≤ -2,5	Schenkelhals	16	T < -0,5 (SI)	793*	7*	1418*	282*	99,1	16,6
				T < 0 (SI)	795*	5*	1564*	136*	99,4	8,0
				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 ^q (SI)	328*	72*	787*	1313*	82,1	62,5	

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Rosenthal 1997 (Fortsetzung)	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	58,7*	60 dB/MHz (BUA)	25	2	3	16	93	84
Sim 2005	T ≤ -2,5	LWS oder Hüfte	46	60 dB/MHz (BUA)	43*	10*	7*	55*	81	89
Young 1993	BMD < 25. Perzentil	Schenkelhals	23,7*	< 80 dB/MHz (BUA)	93	44	161	280	68	64 (63*)
		LWS	25,1*		101	44	153	280	70	65
		Schenkelhals und / oder LWS	35,3*		136	68	118	256	67	68

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien-name ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>										
<i>Zustand nach Organtransplantation</i>										
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*		47*	71*		59,8
				T ≤ -1,4 (QUI)	15*	7*	33*	85*	68,2	72,0
				T ≤ -1,5 (QUI)	13* ^{6*}	9*	30*	88* ^{72,7}	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
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 ^t (BUA)	20*	13*	0*	14*	61	100
				T < -1,0 ^t (SOS)	25*	8*	2*	12*	76	86
				T < -1,0 ^t (SI)	21*	12*	0*	14*	63	100

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Pajouhi 2005	T ≤ -2,5	LWS	9,5	2056 m/s (AdSOS) Zehenknochen (Phalangen)	1*	3*	24*	14*	25	37
		Schenkelhals	9,5	2056 m/s (AdSOS) Zehenknochen (Phalangen)	4*	0*	21*	17*	100	45
		ganzer Femur	9,5	2056 m/s (AdSOS) Zehenknochen (Phalangen)	3*	1*	22*	16*	75	42
<i>Hämodialysetherapie</i>										
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
	≤ -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
<i>Rheumatische Erkrankungen</i>										
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 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Ultraschall untersuchte Trennwerte ^e Messort Fersenbein ^f (Ggf. Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
<i>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>										
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 ^{u*}	T ≤ -1,5 (QUI)	16*	11*	11*	48*	59,3	81,0
Turk 2007	T ≤ -1,0	LWS oder	58,7*	T ≤ -1,0 (QUI)	50*	4*	14*	24*	93	63
	≤ -2,5	Hüfte	19,6*	T ≤ -2,5 (QUI)	13	5*	6*	68*	72	92*
<i>Mukoviszidose</i>										
Flohr 2002	T ≤ -2,5	Schenkelhals	11	T < -2,5 (SI)	5*	3*	7*	60*	57	89
<i>Verschiedene Grunderkrankungen</i>										
Börger 2003	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	31,0*	T < -2,5 (SI)	53*	73*	39*	242*	42 ^v	86 ^v
				T ≤ -1,64 (SI) =optimaler Trennwert ^m	84*	42*	81*	200*	67 ^w	71 ^w

(Fortsetzung)

Tabelle 57: 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: Vorab definierte Trennwerte werden in **Fett**druck dargestellt, um kenntlich zu machen, welche Trennwerte nicht erst aus den Ergebnissen hervorgehen.
- 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: Gemäß Angaben in der Publikation.
- n: Osteoporose für die „Kombination“ war definiert, als $T \leq -2,5$ an einem der anderen Messorte (LWS oder Hüfte oder Schenkelhals).
- o: In dieser Studie wurden die Parameter BUA und SOS an 2 Gerätetypen untersucht (Gerätetypen: DTU-one und Sahara Hologic).
- p: Daten für die Messung am ganzen Femur nicht extrahiert, da nicht Goldstandard.
- q: Andere Rundung der Einträge der 4-Felder-Tafel möglich. Dadurch resultierende Änderungen würden höchstens den Wert 1 pro Eintrag bewirken.
- r: Parameter in der Studie nicht genannt, vermutlich SI/EstBMD
- s: Parameter nicht genannt, vermutlich QUI/EstBMD
- t: Optimaler Trennwert hinsichtlich zentraler DXA.
- u: Diese Angabe bezieht sich auf 86 Personen (stetige oder intermittierende Kortikoideinnahme). Diese Angabe schwankte allerdings zwischen 86 und 91.

Tabelle 57: Teilziel 3: Indextest: quantitative Ultraschallmessungen – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

v: 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.

w: 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.

A2 – Risikoscores

Tabelle 58: 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										
Shepherd 2007	Entwicklungskohorte: 1497	63,8 (9,4)	n. g.	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
	Validierungskohorte: 1498	64,2 (9,7)	n. g.	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

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Teilziel 3: Indextext: 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		
Zimering 2007	197	68,4 (10,2)	Hüfte: < 1 ^h Handgelenk: 4 ^h Alle ⁱ : 13 ^h	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	trifft nicht zu	Gewicht: 89,4 (18,6) kg ^j Magenoperation: N = 12 (6 %) ^g
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
Ayers 2000	312	62,0 (9,0) (50-85) ^k	n. g.	T-Scores: -1,1 (1,4) ^l	-1,3 (1,1)	-1,7 (1,2)	n. g.	48,5 (5,5) (26-58) ^m	Gewicht: 68,4 (13,3) kg Größe: 159 (6,5) cm Medikation ⁿ : N = 129 (41 %) ^g
Cada-rette 1999	398	64,5 (8,7)	30 / 398 (7,6) ^{o, g}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Hormonersatztherapie: N = 106 (26,6 %) ^g rheumatoide Arthritis: N = 33 (8,3 %) ^g
Cada-rette 2000	Entwicklungskohorte:			n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	88,3 % ^q	Gewicht ^r : 215 (23,2) kg Hormonersatztherapie: N = 273 (29,4 %) ^g
	926	62,8 (9,36)	72 / 926 (7,8) ^{p, g}						
	Validierungskohorte:			n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
	450	63,5 (10,0)	n. g.						

(Fortsetzung)

Tabelle 58: 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		
Cada-rette 2001	2365	66,4 (8,8)	194 / 2365 (8,2) ^p 500 / 2365 (21,1) ^t	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 %)
Cada-rette 2004	644	62,4 (11,2) (45-90) ^k	0 ^u	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,4 (4,7) Raucher: Vergangenheit: N = 64 (9,9 %) ^v Gegenwart: N = 146 (22,7 %) ^v Hormonersatztherapie: N = 98 (15,2 %) ^w

(Fortsetzung)

Tabelle 58: Teilziel 3: Indextext: 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		
Cass 2006	59 ^x	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 ^y	59,7 (29-87) ^k	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	15,4 (0-54) ^k	BMI: 25,4 (15,7-43) ^k
Gasser 2005	382	66,9 (10,1) (45-91) ^k	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	
	192 ^z	64,9 (9,3) (45-90) ^k	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 25,9 (4,8) (16-47) ^k Familiäre Vorgeschichte ^{aa} : N = 47 (24,5 %) Raucher ^{bb} N = 40 (20,8 %)
Gnudi 2005	Entwicklungskohorte:			T-Scores:					
	709	65,0 (9,3)	n. g.	-1,7 (1,2) ^{cc}	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) ^{cc}	n. g.	15,6 (8,9)	Gewicht: 64,1 (10) kg

(Fortsetzung)

Tabelle 58: 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		
Goe-maere 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) ^k	492 ^g / 4035 (12,2) 105 ^g / 4035 (2,6) ^{dd}	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
<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter (Jahre)^{ee}:</i>									
	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 58: Teilziel 3: Indextext: 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		
Gourlay 2008	7779 ^{ff}	n. g. ^{gg}	2786 / 7779 (35,8) ^{hh} 346 / 7779 (4,5) ⁱⁱ 849 / 7779 (11,0) ^{jj} 127 / 7779 (1,6) ^{kk}	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 %)
Lydick 1998	1246 ^{ll}	61,5 (9,6)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Hormonersatztherapie ^g : Gegenwart: N = 641 (45 %) Vergangenheit: N = 171 (12 %) rheumatoide Arthritis ^g : N = 71 (5 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 58: 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		
Martinez-Aguilá 2007	665	54,2 (5,4)	158 / 665 (24)	T-Score: -1,19 (1,38) ^{cc} Z-Score: -0,14 (1,14) ^{cc}	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 ^{mm}	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 ⁿⁿ : N = 13 (6 %) Hormonersatztherapie: Vergangenheit: N = 82 (41 %) Gegenwart: N = 43 (21 %) Niemals: N = 120 (59%)
Nguyen 2004	410 ^{oo}	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
OSTEO-DENT	653	55 (6,1) (45-70) ^k	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 58: 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		
Richy 2004a	407 ^{pp}	63,0 (6,5)	111 ^g / 407 (27,3) ^{dd}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	47,7 (8,3) ^m	BMI: 26,5 (4,8)
Rud 2005	2009	50,5 (48,4-52,6) ^{qq}	13 / 2009 (0,6) ^{rr}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 65,9 (59,8-74,0) kg ^{qq} 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. ^{ss}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Salaffi 2005	1522 ^y	63,1 (8,3)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 58: 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		
Ungar 2000	313 ^{tt}	58,4 (5,6)	Hüfte ^{dd} : 1 / 313 (<0) Rippen ^{dd} : 8 / 313 (3) Handgelenk ^{dd} : 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 ^j Hormonersatztherapie: Gegenwart: N = 150 (48 %) Knochenwirksame Therapien ^{uu} : N = 10 (3 %) rheumatoide Arthritis: N = 8 (3 %)
Von Mühlen 1999	1013 ^{vv}	72,5 (9,5) (44-98) ^k	284 ^g /1013 (28) ^{dd}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Gewicht: 62,5 (11,1) kg ^j Hormonersatztherapie: Niemals: N = 274 (27 %) ^g rheumatoide Arthritis: N = 71 (7 %) ^g
Yaraman 2003	60	61,7 (9,2) (46-80) ^k	1 / 60 (1,6) ^{ww}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	14,1 (10,8) (0,5-50) ^k	Hormonersatztherapie: N = 19 (31,6 %) rheumatoide Arthritis: N = 1 (1,6 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 58: 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		
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>									
Haugeberg 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 %)
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) ^{ccc}	BMI: 24,0 (4,2) Raucherstatus ^{ccc} : aktuell: N=80 (34,6%) Prednisolon: Vergangenheit: N = 157 (67 ^{xx} %)* Gegenwart: N = 102 (44 %)

Fortsetzung)

Tabelle 58: 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		
Haugeberg 2002 (Fortsetzung)	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 ^y	61,3 (10,7)	n. g.	T-Score: -1,74 (1,38) ^{cc} Z-Score: -0,21 (1,01) ^{cc}	n. g.	T-Score: -1,74 (1,13) Z-Score: -0,57 (0,99)	n. g.	14,5 (10,1)	Kortikosteroide: N = 109 (85 %)
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: Niedrig traumatische Frakturen ab dem 40. Lebensjahr. Angabe in Prozent.

i: ≥ 2 Frakturen.

Tabelle 58: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

j: Eigene Umrechnung von Pfund in kg.

k: Angabe als Spannweite.

l: L1 bis L4.

m: Angabe bezieht sich auf Alter bei Einsetzen der Menopause. Angabe in 2. Klammer bezeichnet die Spannweite.

n: Einnahme von Östrogen, Kalzitonin und / oder Alendronat.

o: Frakturen des Handgelenks.

p: Frakturen des Handgelenks, Unterarms, der Hüfte, des Rückens, Beckens oder Rippenbrüche im Alter von > 45 Jahre.

q: Anteil der postmenopausalen Frauen mit der letzten Menstruation vor mehr als 12 Monaten.

r: Gewicht unter 60 kg. Anzahl der betroffenen Personen (Prozent).

s: Eigene Berechnung von Prozentangaben aus absoluten Häufigkeiten.

t: Alle Frakturen ab dem 40. Lebensjahr.

u: Vorfrakturen waren ein Ausschlusskriterium.

v: Eigene Berechnung der Prozentangaben. Die in der Publikation angegebenen Prozentangaben für Raucher sind nicht nachvollziehbar (Gegenwart: 25,9 %, Vergangenheit: 11,4 %).

w: Von 62 Frauen fehlten hierzu die Angaben, allerdings wurde von den Autoren davon ausgegangen, dass diese bisher keine Östrogentherapie erhalten hatten.

x: Subgruppe: Kaukasier.

y: 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.

z: 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 5.5.7 dargestellt.

aa: Für Osteoporose.

bb: Mehr als 10 Zigaretten pro Tag.

cc: L2 bis L4.

dd: Vorfrakturen ab dem 45. Lebensjahr.

ee: Daten Richy et al 2004 [174] entnommen.

ff: Angaben zur Patientencharakteristika nur für die Gesamtkohorte berichtet. Ausgewertet wurden allerdings nur 7617 Probanden.

gg: 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.

hh: Alle Frakturen ab dem 50. Lebensjahr.

ii: Rippenfrakturen ab dem 50. Lebensjahr.

jj: Frakturen des Handgelenks ab dem 50. Lebensjahr.

kk: Hüftfrakturen ab dem 50. Lebensjahr.

ll: Entwicklungskohorte; Daten zur Validierungskohorte konnten nicht extrahiert werden, da keine zentrale DXA als Goldstandard verwendet wurde.

mm 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.

nn: Aufgetreten bei Familienmitgliedern 1. Grades.

Tabelle 58: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

oo: Validierungskohorte.

pp: 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.

qq: Angabe als Median und Interquartilsabstand in Klammern.

rr: Fragilitätsfrakturen ab dem 45. Lebensjahr.

ss: Einzige Angabe der Publikation: N = 325 sind im Alter von 50 bis 59 Jahren.

tt: Angaben zu den Baselinecharakteristika nur für die Anzahl der eingeschlossenen Probanden angegeben. Ausgewertet wurde für n = 307.

uu: Mehrfachnennungen eingeschlossen.

vv: 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.

ww: Niedrig traumatische Fraktur des Handgelenks.

xx: In der Publikation stand anstatt 67 die Angabe 667. Es wird von einem Tippfehler ausgegangen.

Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Shepherd 2007	Hologic QDR-Geräte (n. g.)	Hüfte			$T \leq -2,5^f, g$	n. g.	ja ^h
Zimering 2007	Hologic QDR 4500 SL (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals			$T \leq -2,5$	NHANES-III ⁱ	tägliche Kalibrierung durch geschultes Personal (nicht näher beschrieben)
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose							
Ayers 2000	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	$T \leq -2,0^j$			nach Herstellerangaben ^k	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben)
Cadarette 1999	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	$T \leq -2,0^j$			nach Herstellerangaben	n. g.
Cadarette 2000	Hologic QDR-1000 (Waltham, Massachusetts, USA) in Kingston und Toronto Lunar DPX-Alpha (Madison, Wisconsin, USA) in Hamilton	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	$T \geq -1,0$	$T \leq -2,0^{ll}$	$T \leq -2,5$	eigene Referenzpopulation ^m	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
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	$T \geq -1,0$	$T \leq -2,0^j$	$T \leq -2,5$	ja ⁿ (laut Autoren: ähnlich zu NHANES-III)	ja ^h
Cadarette 2004	Hologic (n. g.) ^o Lunar (n. g.) ^o Norland (n. g.) ^o Unbekannt (n. g.) ^o	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals	$T \geq -1,0$	$-1,0 \geq T \geq -2,5$	$T \leq -2,5$	n. g.	n. g.
Cass 2006	Hologic QDR-4500A ^p (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule Hüfte	$T \geq -1,0$	$-1,0 \geq T \geq -2,5$	$T \leq -2,5^f$	nach Herstellerangaben	n. g.
Cook 2005	Hologic QDR-4500C (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Hüfte	$T \geq -1,0$	$T \leq -2,0$	$T \leq -2,5$	nach Herstellerangaben	n. g.
Gasser 2005	Hologic QDR-1000 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	$T > -1,0$	$-1 \geq T > -2,5$	$T \leq -2,5^f$	318 kaukasische Frauen im Alter von 20-80 Jahren aus Bern	Phantommessungen gemäß Herstellerangaben: Präzisionsfehler: in vitro: 0,3 %, in vivo: 1,0 %

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Gnudi 2005	Norland XR 36 (Fort Atchinson, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g. gemessen an mindestens einem Messort	$T \leq -2,0^q, r$	$T \leq -2,5^f$	nach Herstellerangaben ^s	Wirbelsäule: 1,2 % Schenkelhals: 1,9 %
Goemaere 1999	Hologic QDR-1000+ und QDR-2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule Schenkelhals Hüfte	$T > -1,0^f$ Auswertungen für Einzelmessorte	$-1,0 \geq T \geq -2,5^f$	$T < -2,5^f$	nach Herstellerangaben	Kreuzkalibrierungen durchgeführt, maximale Differenz: 0,009 g/cm ² (nicht näher beschrieben)
Gourlay 2005 ^t							
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 ^{u, v}	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	$T > -1,0$ gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessorte	$-2,5 < T \leq -1$ $T \leq -2,0^i, x$	$T \leq -2,5^f, x$	Referenzpopulation aus Liege ^w	n. g.
Gourlay 2008	Hologic, nicht näher beschrieben (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	n. g.	n. g.	$T \leq -2,5^y$	Wirbelsäule nach Herstellerangaben (Hologic) Schenkelhals nach NHANES-III ^u	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Lydick 1998	Lunar, nicht näher beschrieben (Madison, Wisconsin, USA) ^z Hologic, nicht näher beschrieben (Waltham, Massachusetts, USA) ^z Norland, nicht näher beschrieben (Fort Atkinson, Wisconsin, USA) ^z Andere ^z	Schenkelhals	$T \leq -2,0^j$			nach Herstellerangaben	Phantomerhebungen gemäß Herstellerangaben (nicht näher beschrieben), jede beteiligte Einrichtung führte selbstständig Qualitätssicherungen durch
Martinez-Aguilá 2007	Hologic, nicht näher beschrieben (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	$T > -1,0^f$	$-1,0 \geq T > -2,5^f$	$T \leq -2,5^f$	eigene Referenzpopulation ^{aa}	tägliche (Wirbelsäule) bzw. wöchentliche (Schenkelhals) Phantomerhebungen (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 Referenzpopulation ^{bb, cc}	Wirbelsäule: 0,6 % Schenkelhals: 1,5 %
Nguyen 2004	Lunar DPX-L Densitometer (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule Schenkelhals	n. g.	$T \geq -2,0^j, dd$	$T \leq -2,5$	junge, australische Frauen (nicht näher beschrieben)	Institutsinterne SD des Messfehlers: Wirbelsäule: 0,02 g/cm ³ Schenkelhals: 0,03 g/cm ³

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
OSTEO-DENT	Hologic QDR-4500 (Bedford, Massachusetts, USA) GE Lunar Prodigy (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	n. g. gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	$T \leq -2,5^f$	nach Herstellerangaben (Wirbelsäule, Hologic), Schenkelhals nach NHANES-III)	Qualitätssicherung ^{ec} Standardisierung der Geräte anhand Phantomerhebungen (nicht näher beschrieben)
Richy 2004a	Hologic QDR-4500 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	$T > -1,0^f$	$-1,0 \geq T \geq -2,49^f$	$T \leq -2,5^f$	nach Herstellerangaben	n. g.
Rud 2005	Hologic QDR-2000 und QDR-1000/ W (Waltham, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals Hüfte	$T \geq -1$	$T \leq -2,0^{x,ff}$	$T \leq -2,5^{x,ff}$	nach Herstellerangaben (Wirbelsäule) NHANES-III ^u	ja ^{eg}
Russell 2001	Hologic QDR-4500 (n. g.), Lunar IQ (n. g.)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals ^{hh}	n. g. Auswertungen für Einzelmessorte	$-2,0 \geq T > -2,5$	$T \leq -2,5^f$	nach Herstellerangaben (NHANES) ⁱⁱ	Schenkelhals: $\leq 2\%$
Salaffi 2005	Hologic QDR-4500 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	n. g. Auswertungen für Einzelmessorte	n. g.	$T < -2,5^f$	nach Herstellerangaben	Geräte zu Beginn der Studie mittels Phantommessung kalibriert Wirbelsäule: 10 Messwiederholungen weitere Qualitätssicherung gemäß Herstellerangaben (nicht näher beschrieben)

(Fortsetzung)

Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Ungar 2000	Hologic- oder Lunar-Geräte (nicht näher beschrieben)	Wirbelsäule (L1-4) Schenkelhals	T ≤ 2,0 ^{j,ii} gemessen an mindestens einem Messort			nach Herstellerangaben (Wirbelsäule), Schenkelhals ^{kk}	Kalibrierung ^{kk}
Von Mühlen 1999	Hologic QDR 1000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	T > -1	-1 ≥ T > -2	T ≤ -2,0 ^{ll}	nach Herstellerangaben	tägliche Kalibrierung mittels Erhebungen am Phantom; Präzisionsfehler: 1,5 %
Yaraman 2003	Lunar DPX-IQ (n. g.)	Wirbelsäule ^{mmm} Schenkelhals	n. g.	n. g.	T ≤ -2,5 ^f	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	T ≤ -2,5 ^f	eigene Referenzpopulation ^{mm}	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 ^j Z ≤ -1,0 ^j		T ≤ -2,5 ^f	eigene Referenzpopulation ^{oo}	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							

Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

- 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: 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 $0,681 \text{ g/cm}^2$ (nicht hispanische Weiße).
- h: Nach Genant et al. 1994 [268].
- i: Junge, kaukasische Männer.
- j: In dieser Studie als Kriterium für geringe Knochendichte definiert.
- k: Unter Nutzung der NHANES-III-Datenbank.
- l: Als primäre Zielgröße definiert.
- m: Junge kanadische Frauen (nicht veröffentlichte Daten).
- n: Nach Tenenhouse et al. 2000 [269].
- o: Hologic: N = 8; Lunar: N = 586; Norland: N = 2; unbekanntes Gerät: N = 48.
- p: 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.
- q: Schwellenwert, nach dem Frauen ohne Risiko eine medizinische Behandlung benötigen.
- r: Gemäß NOF 1999.
- s: Europäische, weibliche Population (nicht näher beschrieben).
- t: Für diese Studie wurden in den dazugehörigen Publikationen unterschiedliche Untersuchungen durchgeführt, sodass die Angaben entsprechend getrennt dargestellt werden.
- u: Nach Looker et al. 1998 [270].
- v: Nicht-hispanische Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren.
- w: Nach Reginster et al. 1995 [271] und nach Reginster et al 1996 [272].
- x: In der Studie wurde zunächst die Einteilung nach der WHO eingesetzt ($T > -1$, $-1 \geq T > -2,5$, $T \leq -2,5$), schlussendlich wurden dann aber nicht diese, sondern die in der Tabelle dargestellten Trennwerte untersucht.
- y: Vermutlich nach Kriterien der WHO.
- z: Lunar: 54 % der Fälle, Hologic: 41 % der Fälle; Norland: 3 % der Fälle; Andere Geräte: 2 % der Fälle.
- aa: Spanische Population des Multicentre Research Project on Osteoporosis (MRPO-Studie nach [265]).
- bb: Nach Melton et al. 1998 [273].
- cc: Junge, gesunde Frauen aus Rochester im Alter von 20 bis 29 Jahren.
- dd: Als primärer Trennwert der Studie angelegt (nach NOF, nach Mema et al. 1987 [274]).
- ee: Nach Orwoll et al. 1991 [275].

Tabelle 59: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

ff: In der Publikation wurde von den Autoren „U“ eingeführt. Gemeint ist der jeweils niedrigste T-Score am Schenkelhals, der Hüfte oder der LWS erhoben.

gg: Nach Abrahamsen et al. 1995 [276].

hh: Weitere Messorte: ganzer Femur (Ward'sches Dreieck, Trochanter).

ii: Für die Messungen mit Hologic-Geräten.

jj: Nach Eddy et al. 1998 [277].

kk: Nach Pocock et al. 1992 [278].

ll: Gemessen am Schenkelhals (nach NOF).

mm: L1 bis 4 und L2 bis 4.

nn: Nach Haugeberg et al. 2000 [279].

oo: Gesunde Spanier nach Diaz-Curiel et al. 1997 [265].

Tabelle 60: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen

Studiename ^a	N _{Einschluss} ^b	N _{Ausgewertet}	Ausschlussgründe (Anzahl Personen)
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Shepherd 2007 ^c	2995		
	Entwicklungskohorte:		
	1497	1497	trifft nicht zu ^d
	Validierungskohorte:		
	1498	n. g. ^e	n. g.
Zimering 2007	n. g.	197 ^f	n. g.
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose			
Ayers 2000	312	312	trifft nicht zu
Cadarette 1999 ^c	398	398 ^g	keine Erhebung möglich (N = 3 ^g)
Cadarette 2000 ^c	1376		
	Entwicklungskohorte:		
	926	924 ^h	N = 2 ^h
	Validierungskohorte:		
	450	450	trifft nicht zu
Cadarette 2001	2365	2365	trifft nicht zu
Cadarette 2004	644	644 ⁱ	trifft nicht zu
Cass 2006	64 ^j	59	keine DXA-Messung (N = 5)
Cook 2005	208	n. g. ^h	n. g.
Gasser 2005	415 ^k	382 ^l	keine klinischen Informationen (N = 1) keine auswertbaren Röntgenaufnahmen (N = 23) keine auswertbaren DXA-Ergebnisse (N = 9)
Gnudi 2005	1187 ^m		
	Entwicklungskohorte:		
	709	709	trifft nicht zu
	Validierungskohorte:		
	478	478	trifft nicht zu
Goemaere 1999	n. g.	300 ⁿ	n. g. ^o
Gourlay 2005	4035 ^p	4035	n. g.
Gourlay 2008 ^c	7617	7617	trifft nicht zu
Lydick 1998	1424	1246	perimenopausal (N = 145) keine auswertbaren DXA-Ergebnisse ^q (N = 33)
Martinez-Aguilá 2007	665	665 ^r	trifft nicht zu

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

Studiename ^a	N _{Einschluss} ^b	N _{Ausgewertet}	Ausschlussgründe (Anzahl Personen)
Mauck 2005 ^c	202	202	trifft nicht zu
Nguyen 2004 ^c	410 ^s	410	trifft nicht zu
OSTEODENT	663 ^t	653	keine auswertbaren Röntgenaufnahmen (N = 8) keine auswertbaren DXA-Ergebnisse (N = 2)
Richy 2004a	n. g.	407	n. g.
Rud 2005 ^c	2016	2009 ^u	fehlende Angaben zur Berechnung des Scores (N = 7)
Russell 2001	989	989 ^v	trifft nicht zu ^w
Salaffi 2005	1522	n. g. ^h	n. g.
Ungar 2000	313	307	Studienabbrecher (N = 6)
Von Mühlen 1999	1013	1013	trifft nicht zu
Yaraman 2003	60	60 ^x	trifft nicht zu ^y
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose			
Haugeberg 2002 ^c	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 Messverfahren doch nicht teilnahmen, werden nicht der eingeschlossenen Population zugerechnet.

c: Sekundäranalyse von Daten einer Beobachtungsstudie, Registerdaten oder anderen bestehenden Datensätzen.

d: Ausschluss von 43 Personen bei der Modellentwicklung aufgrund fehlender Werte in mindestens einer Variablen.

e: 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.

f: Validierungskohorte.

g: 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.

h: 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.

i: Ca. 10 % der Personen hatten keinen Östrogenwert. Dies wurde dann konservativ als "keine Östrogentherapie" geschätzt und der fehlende Wert entsprechend ersetzt.

j: Subgruppe: Kaukasier

k: Nicht explizit in Publikation angegeben. Angabe lässt sich aus Anzahl gescreenter (423 Personen) und wegen definierter Ausschlusskriterien ausgeschlossener Personen ableiten.

l: 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 5.5.7 dargestellt. Die Ausschlussgründe bezogen sich allerdings auf die Differenz zwischen den 415 eingeschlossenen und insgesamt 382 ausgewerteten Personen.

Tabelle 60: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

m: Gescreent wurden ursprünglich 1366 Probanden.

n: Für den Messort Schenkelhals (Messort LWS: N = 299, Messort Hüfte: N = 297).

o: Es fanden sich keine Angaben zum Probandenfluss. Allerdings ließen sich aus ein tabellarischen Darstellung die Fallzahlen für die einzelnen Messorte ableiten.

p: Probanden im Alter von 45 bis 64 Jahren: N = 2539, Probanden ab dem 65. Lebensjahr: N = 1496.

q: Für den Messort Schenkelhals.

r: Retrospektive Analyse.

s: Extraktionen konnten nur für die Validierungskohorte vorgenommen werden, da für die Entwicklungskohorte keine Daten berichtet sind.

t: Nicht explizit in Publikation angegeben. Angabe lässt sich aus Anzahl gescreenter (671 Personen) und wegen definierter Ausschlusskriterien ausgeschlossener Personen ableiten.

u: 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.

v: Für 989 Personen waren Angaben für mindestens einen Messort vorhanden. Für den Messort LWS (L1-L4) lagen für 909 Personen Angaben vor.

w: Für den Messort LWS: Bildung von Osteophyten, Sklerose bei N = 80.

x: Für 60 Personen waren Angaben für mindestens einen Messort vorhanden. Für den Messort Wirbelsäule (L1-L4) lagen für 59 Personen Angaben vor.

y: Für den Messort LWS fehlt die Messung für eine Person (eigene Berechnung).

Tabelle 61: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Bewertung der Übertragbarkeit

Studienname ^a	Generalisierbarkeit	Replizierbarkeit
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Shepherd 2007	unklar ^b	ja
Zimering 2007	ja	ja
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Ayers 2000	ja	ja
Cadarette 1999	ja	unklar ^c
Cadarette 2000	ja	unklar ^d
Cadarette 2001	ja	ja
Cadarette 2004	unklar ^e	unklar ^f
Cass 2006	unklar ^d	ja
Cook 2005	unklar ^g	ja
Gasser 2005	unklar ^g	ja
Gnudi 2005	unklar ^h	ja
Goemaere 1999	ja	ja
Gourlay 2005	unklar ^g	ja
Gourlay 2008	ja ⁱ	unklar ^j
Lydick 1998	unklar ^k	unklar ^l
Martinez-Aguilá 2007	unklar ^m	ja
Mauck 2005	unklar ⁿ	ja
Nguyen 2004	unklar ^o	unklar ^c
OSTEODENT	unklar ^p	ja
Richy 2004a	unklar ^q	unklar ^f
Rud 2005	unklar ^s	ja
Russell 2001	unklar ^t	ja
Salaffi 2005	unklar ^u	ja
Ungar 2000	unklar ^g	unklar ^f
Von Mühlen 1999	unklar ^v	ja
Yaraman 2003	unklar ^p	unklar ^w
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>		
Haugeberg 2002	ja	ja
Nolla 2001	unklar ^x	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.

Tabelle 61: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Bewertung der Übertragbarkeit (Fortsetzung)

- b: 80 % ehemalige Raucher in der Stichprobe.
- c: Fehlende / ungenaue Angaben zum Referenzkollektiv für DXA.
- d: Es fehlten Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation.
- e: 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.
- f: Replizierbarkeit bezüglich des Referenzstandards eingeschränkt.
- g: 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.
- h: Vorselektierte Stichprobe: Ausschluss von Frauen mit Risikofaktoren für sekundäre Osteoporose (siehe Ausschlusskriterien), hierdurch bleibt die Generalisierbarkeit fraglich.
- i: Allerdings beachten: Frauen ab dem 67. Lebensjahr eingeschlossen!
- j: Für den Referenzstandard eingeschränkte Replizierbarkeit (Gerät nicht genannt, keine Angaben zur Qualitätssicherung).
- k: Stichprobe ist eine klinische Stichprobe. Der Großteil der Frauen erhielt Hormonersatztherapien.
- l: Multizentrische Studie: keine Angaben zu den durchgeführten Qualitätskontrollen.
- m: 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.
- n: Ältere Probandinnen (> 65 Jahre) sind in der Stichprobe überrepräsentiert. Frauen, deren Hormonersatztherapie kürzer als 5 Jahre andauerte wurden von der Analyse ausgeschlossen.
- o: Aufgrund des vergleichsweise erhöhten mittleren Alters (SD) der Stichprobe (70,6 [7,3]) bleibt die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich.
- p: Hierzu fanden sich keine hinreichenden Angaben.
- q: 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.
- r: Relevante Variablen nicht definiert.
- s: Durch die angelegten Selektionskriterien hohe Vorselektion der Stichprobe.
- t: Nur etwa 5 % der Teilnehmer waren > 65 Jahre.
- u: Aufgrund fehlender Stichprobenbeschreibung.
- v: Intention war, ältere Frauen zu untersuchen, deshalb liegt das mittlere Alter etwa 10 Jahre höher als in anderen Studien.
- w: Es finden sich keine hinreichenden Angaben zum Referenztest.
- x: 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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose										
Shepherd 2007	Entwicklungskohorte:		5,2	MORES ≥ 6	71*	7*	596*	823*	91 [80; 97]	58 [53; 62]
	T ≤ -2,5	Hüfte								
	Validierungskohorte:		4,4	MORES ≥ 6	63*	3*	558*	874*	95 [81; 99]	61 [57; 64]
	≤ -2,5	Hüfte								
Zimering 2007	T ≤ -2,5	Schenkelhals	11	Mscore ≥ 8	19*	3*	89*	86*	88	49
				Mscore ≥ 9	19*	3*	75*	100*	88	57
T				Mscore _{Alter-Gewicht} ≥ 8 ^f	19*	3*	87*	88*	85	50
				Mscore _{Alter-Gewicht} ≥ 9 ^f	19*	3*	73*	102*	85	58
				Mscore _{Alter-Gewicht} ≥ 10 ^f	17*	5*	61*	114*	75	65
				OST ≤ 2 ^f	17*	5*	56*	119*	75	68
				OST ≤ 3 ^f	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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]		
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte										
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 ¹	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]					
	≤ -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]		
T												

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]	
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte									
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 ¹	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]
T	≤ -2,0	LWS	34,1	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]	
T	≤ -2,0	LWS	34,1	SCORE ≥ 5	130*	6*	212*	50*	95,6 [92,1; 99,0]	19,2 [14,4; 23,9]	

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]	
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte									
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]	
	≤ -2,0		22,7		189*	21*	392*	322*	90,0 [84,9; 93,6]	45,1 [41,4; 48,8]	
	≤ -2,5		10,9		98*	3*	483*	340*	97,0 [90,9; 99,2]	41,3 [37,9; 44,8]	
	T	Gütekriterien in Abhängigkeit der Anzahl der Variablen:									
	T	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals		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]	
≤ -2,0	23,3			98*	7*	185*	160*	93,3 [86,3; 97,0]	46,4 [41,0; 51,8]		
≤ -2,5	12,0			51*	3*	232*	164*	94,4 [83,7; 98,6]	41,4 [36,5; 46,5]		

T

(Fortsetzung)

T

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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]
	≤ -2,0	Schenkelhals	25,4	SCORE ≥ 6	1476*	153*	509*	227*	90,6 [89,2; 92,0]	30,8 [27,5; 34,1]
				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]
	T			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]
				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]
T			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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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 ^f	32*	13*	44*	119*	70	73
				OST ≤ -1	23*	22*	29*	134*	52	82
				SCORE ≥ 12 ^f	23*	22*	28*	135*	50	83
				SOFSURF ≥ 1	32*	13*	54*	109*	72	67
	≤ -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
				T						

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Cook 2005 (Fortsetzung)	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
	≤ -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
T										
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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Gnudi 2005	Entwicklungskohorte:		61,8	PPL-BMD = 0,207 (Sensitivität = 99,0)	434*	4*	225*	46*	99,0	17,0
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals		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
	≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	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:		60,9	PPL-BMD = 0,207	289*	2*	178*	9*	99,3	4,8
	T	LWS oder Schenkelhals		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	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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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 ^g	Hüfte	9,5	ORAI ≥ 8	345*	38*	2081*	1570*		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
				ORAI ≥ 8	576*	102*	1846*	1511*	85	45
				OSIRIS < 1	529*	149*	1175*	2182*	78	65
	T	Hüfte	16,8	OST < 2	644*	34*	2148*	1209*	95	36
				SCORE ≥ 7	610*	68*	2048*	1309*	90	39
				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	Schenkelhals	18,8	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	
			ORAI ≥ 8	916*	258*	1516*	1345*	78	47	
			OSIRIS < 1	798*	376*	887*	1974*	68	69	

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Gourlay 2005 (Fortsetzung)	T ≤ -2,5 ^g	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*		39
T	≤ -2,0 ^g	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 ^g	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	32,6	ORAI ≥ 8	999*	316*	1414*	1306*	76	48
				OSIRIS < 1	842*	473*	843*	1877*		69
				OST < 2	1131*	184*	1632*	1088*	86	40
				SCORE ≥ 7	1131*	184*	1632*	1088*	86	40
T	≤ -2,0 ^g	LWS, Hüfte oder Schenkelhals	47,3	ORAI ≥ 8	1394*	515*	1042*	1084*		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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Gourlay 2005 (Fortsetzung)	<i>Subgruppe Alter 45-64 Jahre:^h</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]
	<i>Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre:</i>									
	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 ⁱ	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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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] ^j
				OST ≤ 1	1505*	57*	4744*	1311*	96 [95; 97]	22 [21; 23] ^j
				OST ≤ 0^k	1453*	109*	4057*	1998*	93 [91; 94]	33 [32; 34]
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^l	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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Martinez-Aguilá 2007	<i>Gesamte Stichprobe (N = 665):</i>									
	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]
	<i>Subgruppe ohne Vorfrakturen (N = 507):</i>									
	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]
	<i>Subgruppe Alter 40-49Jahre (N = 127):</i>									
	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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]	
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte									
Martinez-Aguilá 2007 (Fortsetzung)	<i>Subgruppe Alter 50-59Jahre (N = 419):</i>										
	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]	
	<i>Subgruppe Alter 60-69Jahre (N = 119):</i>										
	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]	
<i>Subgruppe Alter 45-64 Jahre (N = 79):</i>											
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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Mauck 2005 (Fortsetzung)	<i>Subgruppe Alter > 65 Jahre (N = 123):</i>			NOF ≥ 1	58*	0*	65*	0*	100 [94; 100]	0 [0; 6]
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	47,2*	ORAI ≥ 9	58*	0*	65*	0*	100 [94; 100]	0 [0; 6]
				SCORE ≥ 6	58*	0*	60*	5*	100 [94; 100]	8 [3; 17]
Nguyen 2004	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	55,6 [50,7; 60,3] ^m	DOES > 9	185*	43*	98*	84*	81	46
	T ≤ -2,5		41,5 [36,7; 46,3] ^m	DOES > 10	139*	31*	115*	125*	82	52
	≤ -2,5	Schenkelhals	30 [25,8; 34,6] ^m	OST < -1	50*	73*	218*	69*	41	24
	T			SOFSURF ≥ 1,7	96*	27*	184*	103*	78	36
				ORAI ≥ 15	75*	48*	92*	195*	61	68
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]
Richy 2004a	T ≤ -2,5	Schenkelhals	22 ^f	ORACLE = 0,27	81*	9*	158*	159*	90	50
				ORACLE = 0,33	68*	22*	76*	241*	76	76

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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
				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				

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Rud 2005 (Fortsetzung)	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*		1476*	441*	94 [86; 98]	23 [21; 25]
				OST < 4	78*	14*	1246*	671*	85	35
				OST < 3	66* ^{6*}	26*	901*	1016*	72	53
				OST < 2	49*	43*	537*	1380*	53	72
				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 > 5ⁿ	72*	20*	958*	959*	78	50				
SCORE > 6	57*	35*	671*	1246*	62	65				
SCORE > 7	40*	52*	441*	1476*	44	77				

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]	
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte									
Rud 2005 (Fortsetzung)	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 ⁿ	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 ^o	
	<i>Subgruppe Alter 50 bis 59 Jahre (N = 325):</i>										
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	5,8*	SCORE ≥ 6	19	0	165	141	100*	46,1*	
<i>Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre (N = 54):</i>											
T ≤ -2,5	Schenkelhals	27,8*	SCORE ≥ 10	13	2	24	15	86,7*	38,5*		
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 ¹	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]	

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Salaffi 2005 (Fortsetzung)	T ≤ -2,5	Schenkelhals	15,9	OPERA = 5	0*	314*	0*	1208*	0,0 [0,0; 1,2]	100 [99,7; 100,0]
				OPERA = 1	232*	10*	854*	426*	95,7 [92,3; 97,9]	33,3 [30,7; 35,9]
				OPERA = 2¹	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]
Ungar 2000	<i>Subgruppe Alter 50 bis 59 Jahre (N = 183):</i>			SCORE ≥ 6	26	1	76	80	96 [89; 100]	51 [43; 58]
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	14,8	SCORE ≥ 7	23*	4*	55*	101*	85 [72; 94]	65 [57; 72]
				SCORE ≥ 8	20*	7*	36*	120*	74 [58; 85]	77 [70; 84]
				<i>Subgruppe Alter 60 bis 70 Jahre (N = 124):</i>			SCORE ≥ 8	35*	4*	68*
	T ≤ -2,0	LWS oder Schenkelhals	31,0 ^P	SCORE ≥ 9	30*	9*	52*	33*	77 [64; 87]	39 [28; 49]
				SCORE ≥ 10	28*	11*	36*	49*	72 [58; 83]	58 [47; 68]

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]	
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte									
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	
	<i>Subgruppe Alter < 73 Jahre (N = 511):</i>										
	≤ -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	
	<i>Subgruppe ohne vorbestehende Frakturen (N = 733):</i>										
	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	
	<i>Subgruppe ohne vorbestehende Frakturen und Alter < 73 Jahre (N = 408):</i>										
	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	
	<i>Subgruppe Alter 45 bis 59 Jahre (N = 28):</i>										
	T ≤ -2,5	Schenkelhals	0	SCORE ≥ 6	0	0	20	8	-	28,6*	
	<i>Subgruppe Alter > 65 Jahre (N = 30):^g</i>										
	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 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>										
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
	≤ -2,5		21,6*	Anzahl Kriterien ≥ 3 (modifizierte Version)	51*	11*	124*	101*	82	45
	≤ -1,0		67,2*		135*	58*	41*	53*	70	56
	≤ -1,0		35,2*		71*	30*	102*	84*	70	45
T	<i>Subgruppe Frauen (N = 235)</i>									
T	T ≤ -2,5	LWS oder Schenkelhals	21,3*	Anzahl Kriterien ≥ 2 (nach Lems und Dijkmans 1998)	37*	13*	80*	105*	74	57
Z	≤ -1,0		64,3*		89*	62*	28*	56*	59	67
	≤ -1,0		33,6*		48*	31*	69*	87*	61	56
	≤ -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)

T
T
Z

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Risikoscore untersuchte Trennwerte ^c	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
Haugeberg 2002 (Fortsetzung)	<i>Subgruppe Männer (N = 52)</i>									
	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*		41*	31*	86	43
	T ≤ -1,0		84		81*	27*	8*	12*	75	60
	≤ -1,0		40		40* ^{8*}	11*	49*	28*	78	36
<p>* = 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</p>										

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.

b: Sofern in Studien Subgruppen untersucht wurden, die sich nicht durch den Messort definieren, wurden sie auch hier dargestellt.

Tabelle 62: Teilziel 3: Indextest: Risikoscores – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

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: Vorab definierte Trennwerte werden in **Fett**druck dargestellt, um kenntlich zu machen, welche Trennwerte nicht erst aus den Ergebnissen hervorgingen.

f: Andere Rundung der Einträge der 4-Felder-Tafel möglich. Dadurch resultierende Änderungen würden höchstens den Wert 1 pro Eintrag bewirken.

g: Daten Richey et al 2004 [174] entnommen.

h: Daten Gourlay et al 2005[173] entnommen.

i: Daten Sedrine et al 2001 [175] entnommen.

j: Eigene Berechnung aus der Angabe „1-Spezifität“.

k: 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.

l: Als optimaler Trennwert definiert.

m: Angabe als 95 %-Konfidenzintervall.

n: Andere Rundung der Einträge der 4-Felder-Tafel möglich. Dadurch resultierende Änderungen würden höchstens den Wert 1 pro Eintrag bewirken.

o: In der Publikation gibt es 2 Angaben zu Spezifität: 30 % und 28 %. Die Angabe 28 % ist allerdings nicht nachvollziehbar.

p: 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.

q: Angaben für die Subgruppe von Frauen im Alter zwischen 60 und 65 Jahren wurden nicht berichtet.

A3 – „Sonstige Verfahren“

Tabelle 63: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika

Studienname ^a	Populations 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									
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
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose									
Javaid 2001	gesamt ^{k, l} : m = 53 w = 65	48 (16)	n. g.	n. g. ^m				n. g.	Gewicht ^h : 69,9 (3) kg Raucher ^{h, n} : 61,0 %

(Fortsetzung)

Tabelle 63: 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									
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>									
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 ^o	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 ^p : N = 47 (24,5 %) Raucher ^q : N = 40 (20,8 %)
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									
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>									
OSTEO-DENT	653 ^r	54,9 (6,1)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 63: 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		
SXA									
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>									
Boyanov 2005	402 ^s	60,2 (10,5) ^s	16 ^t / 402	-2,1 (1,5) ^{s, u}	-1,6 (1,0) ^{s, u}	n. g.	n. g.	n. g. ^s	Hormonersatztherapie: 0 (0 %) Vorgeschichte (Niedrigtrauma): N = 105 ^h (26 %) Raucher: N = 113 ^h (28 %) ehemalige Raucher: N = 48 ^h (12 %)
Martini 2004	40	63,6 (8,7) ^v	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	BMI: 26,0 (5,5) ^{v, w}
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) ^{ff}	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 63: Teilziel 3: Indextext: „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		
Salminen 2005	388	73,1 (2,8) (68-80) ^j	121 / 388 ^x (31,2) ^y	T-Scores ^z : n. g. ^{aa}	-1,3 (1,2) ^{bb}	-1,9 (0,9) ^{bb}	Trochanter: -0,9 (1,2) ^{bb}	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 %)
DXR									
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>									
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 ^{cc}	54 (12) (25-75) ^j	n. g.	T-Scores: -1,5 (1,7) ^{dd} (-4,9-3,5) ^{j, dd}	-1,0 (1,3) ^{ee} (-4,7-1,9) ^{j, ee}	-1,5 (1,1) ^{dd} (-4,6-1,9) ^{j, dd}	n. g.	n. g.	BMI: 26,3 (4,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 63: 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		
Ultraschall + SCORE									
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) ^{ff} (26-58) ^j	Gewicht: 68,4 (13,3) kg Größe: 159 (6,5) cm Medikation ^{gg} : N = 129 (41%) ^x
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS									
Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose									
OSTEO-DENT	<i>siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose)</i>								
BMI = Body-Mass-Index; 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/m² 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: Eigene Berechnung aus Angaben für die Gruppen der Kortikoideinnahme „stetig“, „intermittierend“ und „nie“.

Tabelle 63: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Basisdaten zu Patientencharakteristika (Fortsetzung)

l: 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.

m: 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).

n: Angaben beziehen sich auf Menschen, die jemals geraucht haben.

o: 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 5.5.4 dargestellt.

p: Für eine Osteoporose.

q: > 10 Zigaretten/Tag.

r: 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.

s: In der Publikation wurden Daten für altersstratifizierte Gruppen (N = 3) berichtet. Diese wurden nicht extrahiert, da sich die Ergebnisse auf die Gesamtgruppe bezogen.

t: Hierunter befanden sich 8 Hüft- und 8 vertebrale Frakturen.

u: Eigene Berechnung aus gewichteten Gruppenangaben.

v: Eigene Berechnung aus Angaben zu den an Osteoporose erkrankten und nicht daran erkrankten Personen.

w: Die nach Krankheitsstatus (Osteoporose) stratifizierte Auswertungen ergaben einen signifikanten Unterschied: Erkrankte = 24,1 (3,4) vs. Nichterkrankte = 27,9 (6,5).

x: Eigene Berechnung der absoluten Häufigkeit aus %-Angabe.

y: Anzahl der vorbestehenden Frakturen ab dem 50. Lebensjahr.

z: 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.

aa: Für den Messort LWS wurde kein T-Score mit NHANES-III-Daten als Referenzwert berichtet.

bb: NHANES-III-Daten als Referenzwerte herangezogen.

cc: 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.

dd: Diese Angabe bezog sich auf 123 ausgewertete Frauen.

ee: Diese Angabe bezog sich auf 87 ausgewertete Frauen.

ff: Mittleres Alter bei Einsetzen der Menopause.

gg: Östrogen, Kalzitonin und / oder Alendronat.

Tabelle 64: 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							
<i>Männer mit primärer Osteoporose</i>							
Goemaere 2002	Hologic QDR-1000+ (Bedford, Massachusetts, USA)	Hüfte ^f	n. g.	n. g.	$T \leq -2,5^g, h$	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 %
<i>Frauen mit primärer Osteoporose</i>							
Langton 2000	Lunar DPX-L (n. g.)	Wirbelsäule Schenkelhals	$T \geq -1,0^g$	$-1,0 > T > -2,5^g$	$T \leq -2,5^g$	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.	$T \leq -2,5$	nach Hersteller- angaben (englische Population)	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort, Auswertungen für Einzelmessorte				
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>							
Javaid 2001	Hologic QDR 2000 (Waltham, Massachusetts, USA)	Schenkelhals	$T \leq -1,5^i, j$			n. g.	Schenkelhals / Wirbelsäule: < 2 %

(Fortsetzung)

Tabelle 64: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
RA							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Gasser 2005	Hologic QDR-1000 (Bedford, Massachusetts, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	T > -1,0 gemessen an mindestens einem Messort	-1,0 ≥ T > -2,5	T ≤ -2,5	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. gemessen an mindestens einem Messort	n. g.	T ≤ -2,5 ^g	318 kaukasische Frauen im Alter von 20-80 Jahren aus Bern	tägliche Qualitätssicherung, Phantommessungen (LWS): Präzisionsfehler: in vitro: 0,3 %, in vivo: 1,1 %
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
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 ^k (nicht näher beschrieben)
	Lunar Prodigy (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L1-L4) Schenkelhals Hüfte	gemessen an mindestens einem Messort		n. g.	n. g.	europäisches Phantom (LWS) zur Standardisierung der Messungen ^l T ≤ -2,5 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 64: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studien-name ^a	Gerät ^b	Messort ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
SXA							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Boyanov 2005	Hologic QDR-4500A (n. g.)	Wirbelsäule Hüfte ^m	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							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
Forogh 2005	Lunar DPX MX (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule (L2-L4) Schenkelhals	T ≥ -1	-1 > T > -2,49 ⁿ	T ≤ -2,5	NHANES-III	n. g.
			gemessen an mindestens einem Messort				
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	T < -2,5 ^g	NHANES-III	n. g.
			Auswertungen für Einzelmessorte				

(Fortsetzung)

Tabelle 64: 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°	Wirbelsäule nach Herstellerangaben (605 amerikanische Frauen) Schenkelhals nach NHANES-III ^p (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							
DXR							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
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 64: Teilziel 3: Indextext: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

Studienname ^a	Gerät ^b	Messorte ^c / Parameter	Diagnosekriterium ^d / Trennwerte			Referenzkollektiv	Qualitätssicherung Präzision ^e
			Normal	Osteopenie	Osteoporose		
Ward 2003	Hologic QDR-4500A (Waltham, Massachusetts, USA) Lunar DPX-L (Madison, Wisconsin, USA)	Wirbelsäule Schenkelhals Hüfte		T < -1,0 ^g		NHANES-III	tägliche Qualitätssicherung (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
Ultraschall + SCORE							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
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	nach Herstellerangaben	tägliche Qualitätssicherung (nicht näher beschrieben)
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS							
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>							
OSTEODENT	siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose)						

(Fortsetzung)

Tabelle 64: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Beschreibung des Referenztests (Fortsetzung)

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.
- j: Entsprechend Angaben der Leitlinie nach Eastell et al. 1998 [267].
- k: Nach Orwoll et al. 1991 [275].
- l: Nach Pearson et al. 1995 [280].
- m: Für einen weiteren Messort (Schenkelhals) konnten für den vorliegenden Bericht aufgrund fehlender entsprechender Prävalenzangaben keine Daten extrahiert werden.
- n: Es wurde ein weiterer Trennwert (nach Hakulinen 2003 [281]) analysiert: $-1,5 > T > 2,49$, allerdings konnten aufgrund fehlender Prävalenzangaben hierfür keine Daten extrahiert werden.
- o: 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.
- p: Nach Looker et al. 1995 [282].

Tabelle 65: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen

Studienname ^a	N _{Einschluss} ^b	N _{Ausgewertet}	Ausschlussgründe (Anzahl Personen)
Periphere DXA			
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Goemaere 2002	235	235	trifft nicht zu
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Langton 2000	91	n. g. ^c	n. g.
Pearson 2003	99	n. g. ^{c, d}	aufgrund TEP der Hüfte keine Erhebung am Messort möglich (N = 1)
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>			
Javaid 2001	118	111 ^e	n. g.
RA			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Gasser 2005	415 ^f	382 ^g	keine klinischen Informationen (N = 1) keine auswertbaren Röntgenaufnahmen (N = 23) keine auswertbaren DXA-Messwerte (N = 9) ^h
Lippuner 2000	110 ⁱ	n. g.	n. g.
Panoramarröntgenaufnahme des Kieferknochens			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
OSTEODENT	663	653 ^j	keine auswertbaren Röntgenaufnahmen (N = 8) ^k keine auswertbaren DXA-Ergebnisse (N = 2)
SXA			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Boyanov 2005	402	n. g. ^c	Werte schlechter Bildqualität, die nicht ausgewertet wurden (Anzahl der Fälle ist unklar)
DXL			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Forogh 2005	475	n. g. ^c	n. g.
Martini 2004	40	n. g. ^c	n. g.
Salimzadeh 2005	268	n. g. ^c	n. g.
Salminen 2005	393	388 ^l	keine DXA-Messungen ^m (N = 5)

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

Studienname ^a	N _{Einschluss} ^b	N _{Ausgewertet}	Ausschlussgründe (Andere Verfahren)
DXR			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Maggio 1996	62	62	trifft nicht zu
Ward 2003	216	123 ^b	Männer (N = 48) Personen, mit abweichender Technik ^o (N und Geschlecht: n. g.) ^p Anatomische Gegebenheiten ^q (N = 3, Geschlecht n. g.)
Ultraschall + SCORE			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
Ayers 2000	312	312	trifft nicht zu
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS			
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>			
OSTEODENT	<i>siehe oben: OSTEODENT zu Panoramaaufnahme des Kiefers (Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose)</i>		
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			

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: 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.

c: Die Berechnungen wurden unter der Annahme gemacht, dass die eingeschlossenen Teilnehmer auch ausgewertet wurden.

d: Für den Messort Hüfte wurde entsprechend von N = 98 Auswertungen ausgegangen.

e: 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.

f: Nicht explizit in der Publikation angegeben. Angabe lässt sich aus der Anzahl gescreenter (423 Personen) und wegen definierter Ausschlusskriterien ausgeschlossener Personen ableiten.

g: 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 5.5.6 dargestellt. Die Ausschlussgründe bezogen sich allerdings auf die Differenz zwischen den 415 eingeschlossenen und insgesamt 382 ausgewerteten Personen.

h: 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).

i: In der Publikation wird von 110 rekrutierten Teilnehmern gesprochen, die eingeschlossen wurden. Die Berechnungen wurden unter der Annahme vorgenommen, dass diese auch ausgewertet wurden.

j: 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

Tabelle 65: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Personen (Fortsetzung)

(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.

k: 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.

l: Messungen an der Hüfte waren nur für 382 Frauen möglich, da 6 Frauen eine beidseitige Hüftprothese hatten.

m: Es wurde lediglich beschrieben, dass es hierfür unterschiedliche Gründe gab, explizit wurden diese nicht genannt.

n: 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.

o: Röntgenaufnahme der Hand auf doppelseitigem Emulsionsfilm.

p: Es bleibt unklar, ob sich die Differenz von 168 eingeschlossenen und 123 ausgewerteten Frauen hierdurch erklären lässt.

q: 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 66: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Bewertung der Übertragbarkeit

Studiename ^a	Generalisierbarkeit	Replizierbarkeit
Periphere DXA		
<i>Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Goemaere 2002	ja	ja
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Langton 2000	unklar ^b	unklar ^c
Pearson 2003	ja	ja ^d
<i>Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose</i>		
Javaid 2001	ja	unklar ^c
RA		
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Gasser 2005	ja	ja
Lippuner 2000	unklar ^b	ja
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens		
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
OSTEODENT	unklar ^f	unklar ^g
SXA		
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Boyanov 2005	ja	ja
DXL		
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Forogh 2005	unklar ^b	ja ^d
Martini 2004	unklar ^b	ja ^d
Salimzadeh 2005	unklar ^b	unklar ^h
Salminen 2005	ja	ja
DXR		
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Maggio 1996	ja	unklar ⁱ
Ward 2003	unklar ^b	ja
Ultraschall + SCORE		
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
Ayers 2000	ja	ja
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS		
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>		
OSTEODENT	unklar ^j	unklar ^k

(Fortsetzung)

Tabelle 66: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Bewertung der Übertragbarkeit (Fortsetzung)

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: Fehlende Angaben zur herangezogenen Referenzpopulation (Indextest).
- f: Rekrutierung erfolgte multizentrisch (4 europäische Zentren), was ein breites Spektrum vermuten lässt; allerdings fanden sich sonst keine hinreichenden Angaben zur Beurteilung der Generalisierbarkeit.
- g: 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.
- h: Es fehlten für den Indextest (DXL) Angaben zur Referenzpopulation. Außerdem fehlten sowohl für Index- als auch Referenztests Angaben zur Qualitätssicherung bzw. Präzision.
- i: Fehlende Angaben zu den herangezogenen Referenzpopulationen für den Referenztest. Für den Indextest wurde eine eigene Referenzpopulation herangezogen.
- j: Interpretationsspielraum bei der Auswertung von Röntgenaufnahmen.
- k: Interpretationsspielraum bei der Auswertung von Röntgenaufnahmen, Replizierbarkeit bzgl. des OSIRIS ist jedoch gegeben.

Tabelle 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Indextest untersuchte Trennwerte ^e (Ggf. Messort, Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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	Schenkelhals oder LWS	25,3*	Fersenbein:						
				BMD: 0,370 g/cm ²ⁱ	12*	11*	7*	61*	52 [24; 80]	90
				BMD: 0,390 g/cm ^{2j}	13*	10*	14*	54*	57 [30; 83]	80
				BMD: 0,415 g/cm ^{2k}	17*	6*	20*	48*	76 [56; 96]	70
				BMD: 0,440 g/cm ^{2l}	20*	3*	27*	41*	87 [72; 102]	60
				BMD: 0,470 g/cm ^{2m}	20*	3*	34*	34*	87 [72; 102]	50
				BMD: 0,500 g/cm ²ⁿ	22*	1*	41*	27*	96 [87; 104]	40
BMD: 0,520 g/cm ^{2o}	22*	1*	48*	20*	96 [87; 104]	30				

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien- name ^a	Goldstandard ^b		Präva- lenz (%) ^c	Indextest Per Indextest untersuchte Trennwerte ^e (Ggf. Messort, Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]		
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte										
Langton 2000 (Fort- setzung)	T ≤ -1,0 ^p	Schenkelhals oder LWS	67,0*	BMD: 0,430 g/cm ²ⁱ	39*	22*	3*	27*	64 [49; 79]	90		
				BMD: 0,455 g/cm ^{2j}	44*	17*	6*	24*	72 [59; 85]	80		
				BMD: 0,485 g/cm ^{2k}	48*	13*	9*	21*	78 [66; 90]	70		
				BMD: 0,510 g/cm ^{2l}	53*	8*	12*	18*	87 [78; 96]	60		
				BMD: 0,525 g/cm ^{2m}	54*	7*	15*	15*	89 [81; 98]	50		
				BMD: 0,550 g/cm ²ⁿ	57*	4*	18*	12*	93 [87; 100]	40		
Pearson 2003	T ≤ -2,5 ^f	LWS	46	Fersenbein: T ≤ -1,7	32*	14*	20*	33*	70	62		
				Hüfte	25 ^q	T ≤ -2,0	19*	6*	18*	55*	75	75
				Schenkelhals	23	T ≤ -1,9	18*	5*	34*	42*	77	55
				an mindestens einem Messort erhoben	54	T ≤ -1,7	36*	17*	16*	30*	68	65
Frauen und Männer mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose												
Javaid 2001	T ≤ -1,5 ^f	Schenkelhals	31,4 ^{s*}	Fersenbein: T = -1,1	11*	16*	6*	53*	40,7	90,5		

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Indextest untersuchte Trennwerte ^e (Ggf. Messort, Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]	
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte									
RA											
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>											
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 ^t	30*	3*	25*	52*	90	67	
				RA 101 U ^t	31*	2*	30*	47*	95	61	
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens											
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>											
OSTEO-DENT	T ≤ -2,5 ^{f, u}	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*	
T	≤ -2,5 ^{f, v}	Hüfte, LWS oder Schenkelhals	21,6	Röntgenaufnahmen des Kiefers ^w							
				<i>Beurteiler 1:</i>							
				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]	

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Indextest untersuchte Trennwerte ^e (Ggf. Messort, Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
OSTEODENT (Fortsetzung)				<i>Beurteiler 2:</i>						
				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]
				<i>Beurteiler 3:</i>						
				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]
				<i>Beurteiler 4:</i>						
				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]
				<i>Beurteiler 5:</i>						
				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]
SXA										
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>										
Boyanov 2005	T ≤ -2,5 ^f	LWS	36 ^g	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

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Indextest untersuchte Trennwerte ^e (Ggf. Messort, Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
DXL										
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>										
Forogh 2005	T ≤ -2,5 ^f	LWS oder Schenkelhals ^x	15	Fersenbein: T ≤ -2,5	58*	12*	57*	348*	83	86
	-2,5 < T < -1,0 ^y	LWS oder Schenkelhals	39	n. g. ^z	178*	7*	168*	122*	96	42
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
Salimzadeh 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 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Indextest untersuchte Trennwerte ^c (Ggf. Messort, Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte								
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 ^{aa}	47	4*	126*	205*	92,2	61,9
		LWS	28,9	T ≤ -2,6	90	22*	86*	190*	80,4	68,8
		LWS oder Schenkelhals	38,0*	T ≤ -2,5 ^{bb}	108	37*	65*	172*	74,5	72,6
		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
DXR										
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>										
Maggio 1996	T ≤ -2,5 ^f	LWS	62,9*	Mittelhandknochen: MI ≤ -2,5 ^{cc}	33	6	9 ^{dd}	14	84	60
		Schenkelhals	59,7*	Mittelhandknochen: MI ≤ -2,5 ^{cc}	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 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studien- name ^a	Goldstandard ^b		Präval enz (%) ^c	Indextest Per Indextest untersuchte Trennwerte ^e (Ggf. Messort, Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]		
	Per DXA gemessene T-Scores	Messorte										
Ultraschall + SCORE												
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>												
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		
Panoramaröntgenaufnahme des Kieferknochens + OSIRIS												
<i>Frauen mit Verdacht auf primäre Osteoporose</i>												
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		
				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						

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Teilziel 3: Indextest: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studienname ^a	Goldstandard ^b		Prävalenz (%) ^c	Indextest Per Indextest untersuchte Trennwerte ^e (Ggf. Messort, Parameter)	RP	FN	FP	RN	Sensitivität ^d [95 %-KI]	Spezifität ^d [95 %-KI]
	Per DXA gemessene T-Scores	Messort								
OSTEO-DENT (Fortsetzung)				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
<p>* = Angaben selbst generiert AU = Arbitrary Units (arbiträre Einheiten); BMD = Bone Mineral 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; 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)</p>										

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: Vorab definierte Trennwerte werden in **Fett**druck dargestellt, um kenntlich zu machen, welche Trennwerte nicht erst aus den Ergebnissen hervorgingen.

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 %.

Tabelle 67: Teilziel 3: Indextext: „sonstige Verfahren“ – Ergebnisse zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

-
- 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 Wert 1 pro Eintrag bewirken.
r: Für das Vorliegen geringer Knochendichte.
s: Diese Angabe bezog sich auf 86 Personen (stetige oder intermittierende Kortikoideinnahme). Diese Angabe schwankte allerdings zwischen 86 und 91.
t: Nähere Angaben zur Einheit fehlten
u: Ergebnisse Devlin et al. 2007 [53] entnommen.
v: Ergebnisse Horner et al. 2007 [52] entnommen.
w: Bestimmung des mandibulären kortikalen Indizes (MCI).
x: Zur Diagnosestellung wurde jeweils der niedrigere Wert herangezogen.
y: Zur Diagnose einer Osteopenie.
z: Ein DXL-Trennwert wurde nicht explizit berichtet, allerdings ist davon auszugehen, dass es ein T-Score von $< -1,0$ war.
aa: Aus der Angabe in der Publikation gefolgert, dass der Wert zwischen $-2,8$ und $-2,9$ liegt.
bb: Angabe geschätzt aus Abbildung der Publikation.
cc: $-2,5$ Standardabweichung und Mittelwert einer Referenzpopulation von postmenopausalen Frauen (nach Maggio et al. 1995 [204]).
dd: In der Publikation stand zwar 6, allerdings ist diese Angabe unplausibel. Es müsste 9 heißen.

Anhang B – Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität $\geq 85\%$, Spezifität $\geq 30\%$

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 $\geq 85\%$ und die für die Spezifität bei $\geq 30\%$ 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 6 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 53 bis Abbildung 65 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.

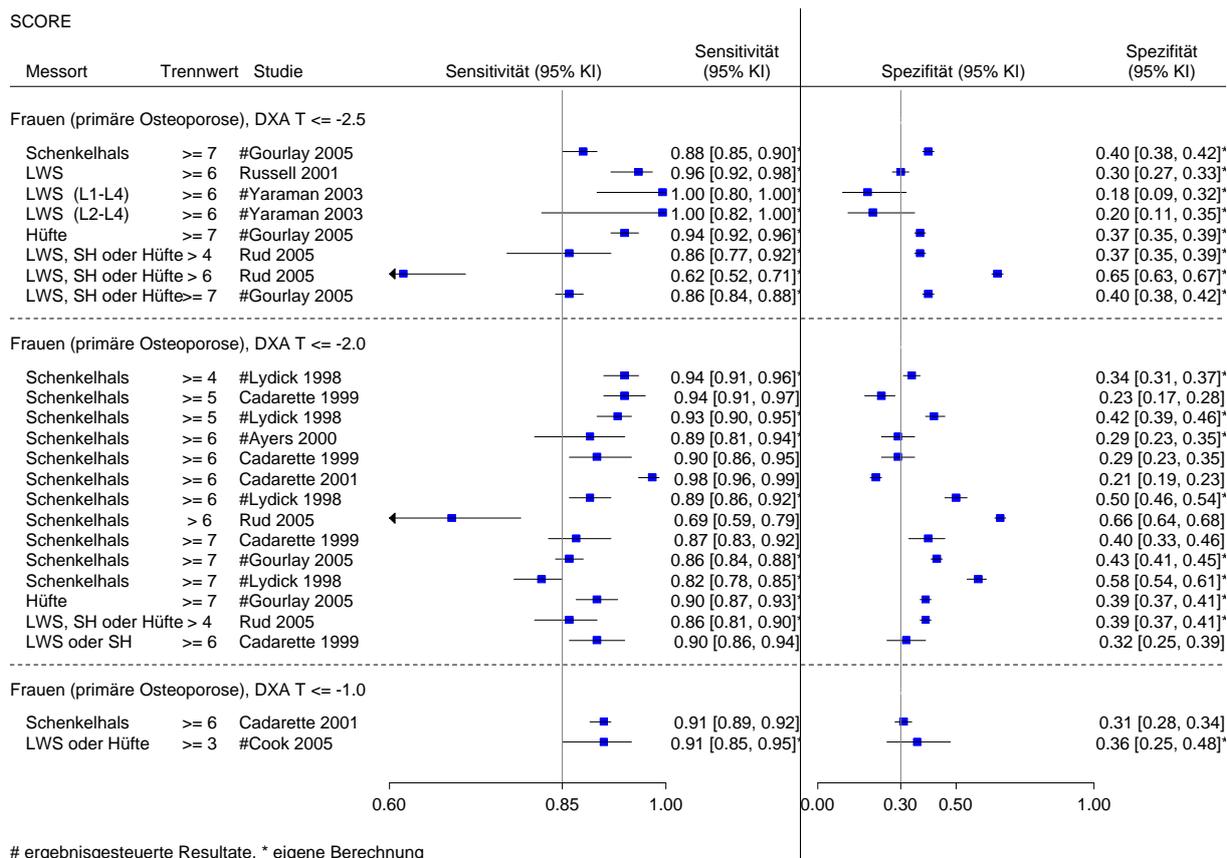


Abbildung 53: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität $\geq 85\%$, Spezifität $\geq 30\%$, Risikoscore: SCORE

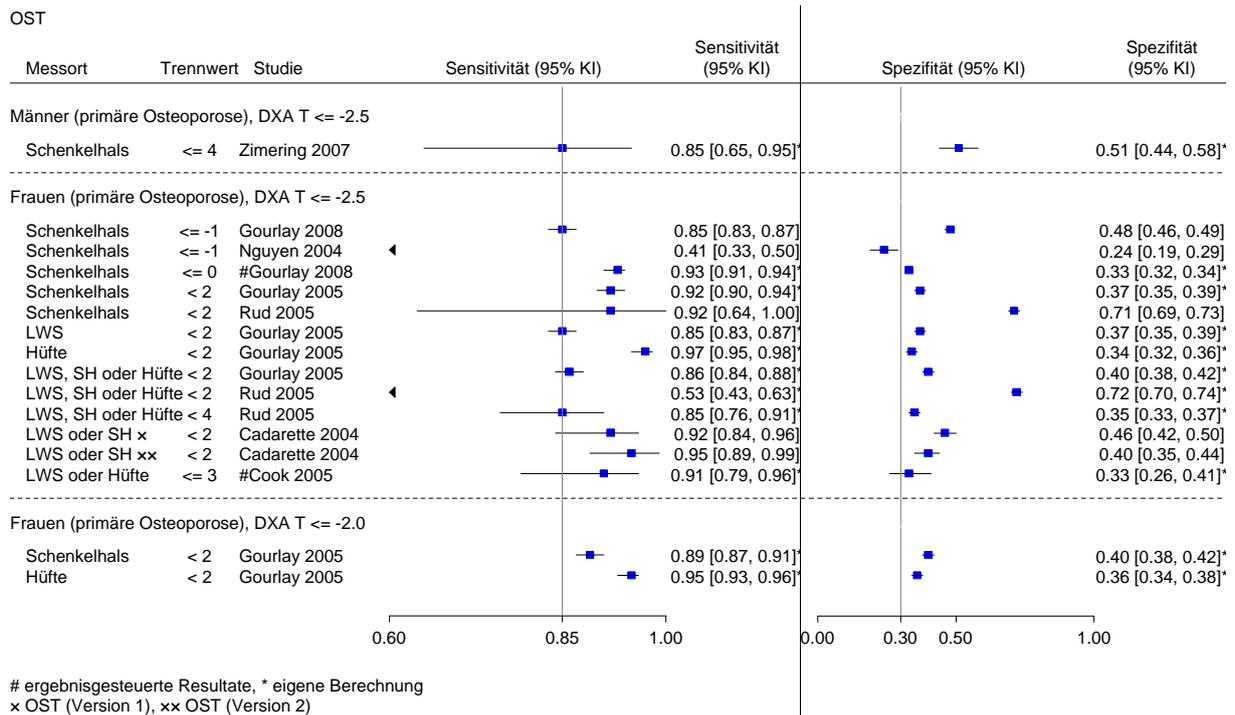


Abbildung 54: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: OST

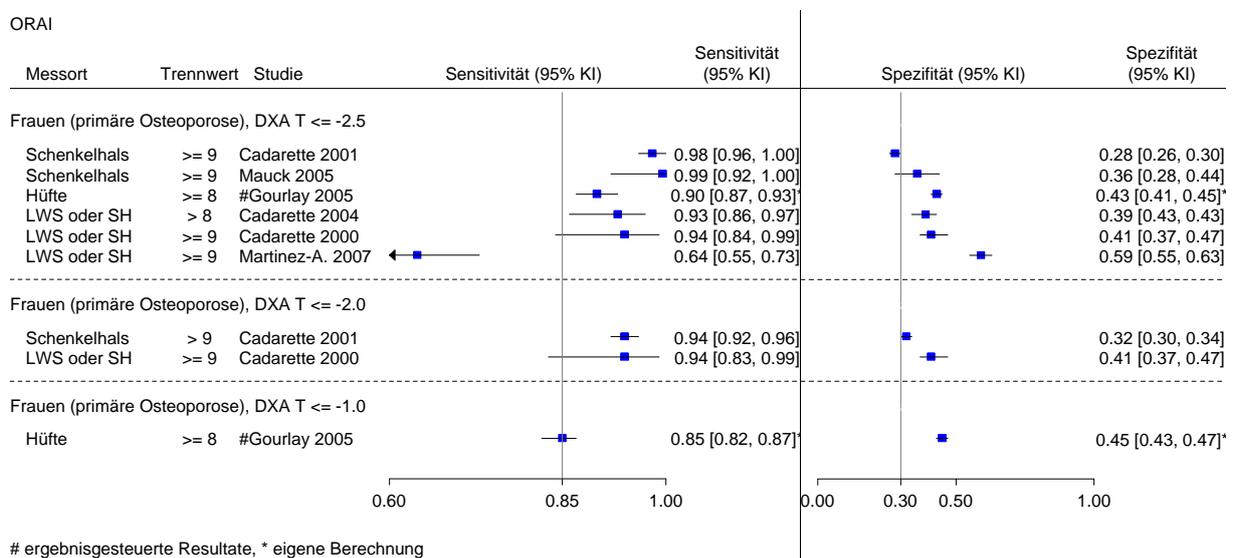


Abbildung 55: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: ORAI

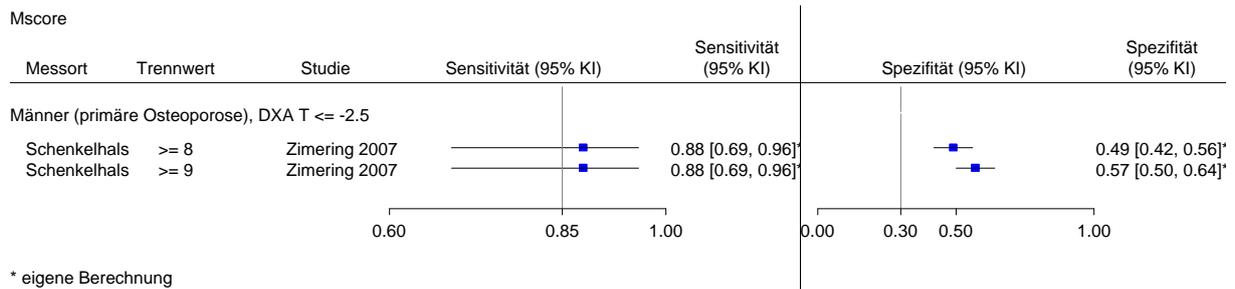


Abbildung 56: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: MScore

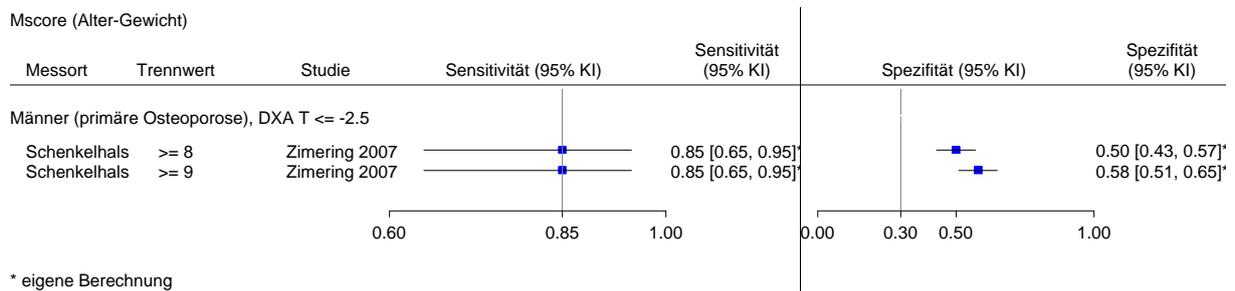


Abbildung 57: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Mscore_{Alter-Gewicht}

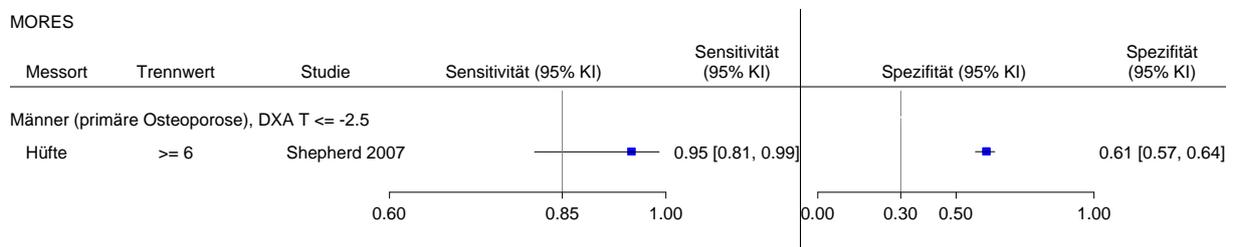


Abbildung 58: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: MORES

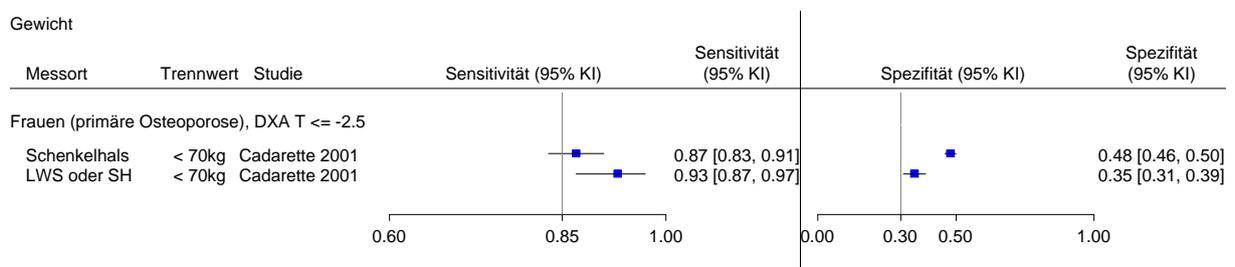


Abbildung 59: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Gewichtskriterium

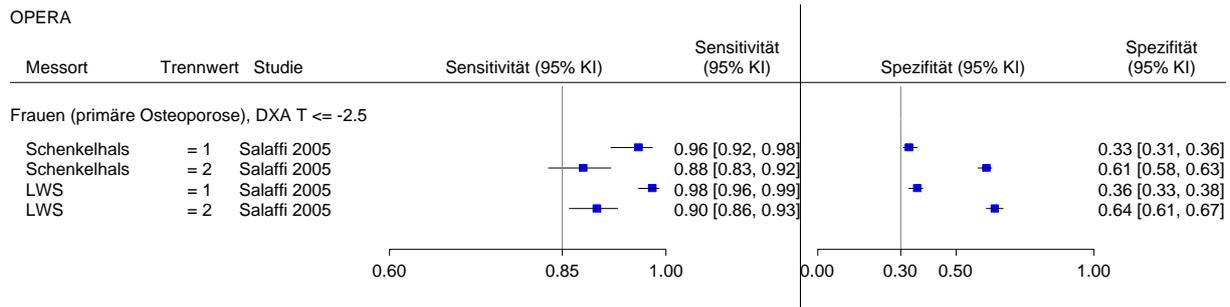


Abbildung 60: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität $\geq 85\%$, Spezifität $\geq 30\%$, Risikoscore: OPERA

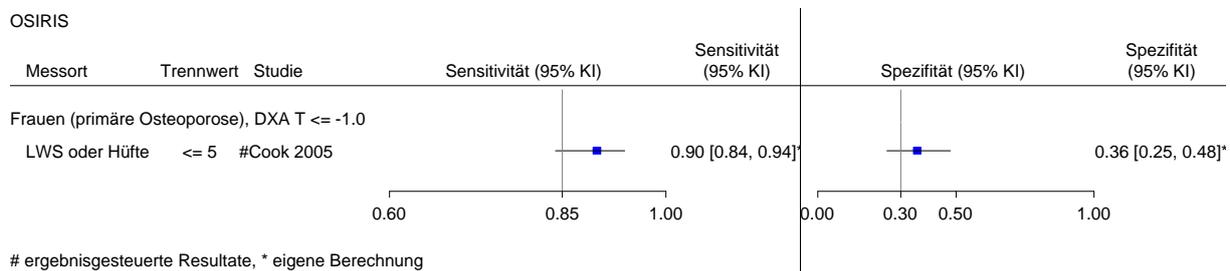


Abbildung 61: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität $\geq 85\%$, Spezifität $\geq 30\%$, Risikoscore: OSIRIS

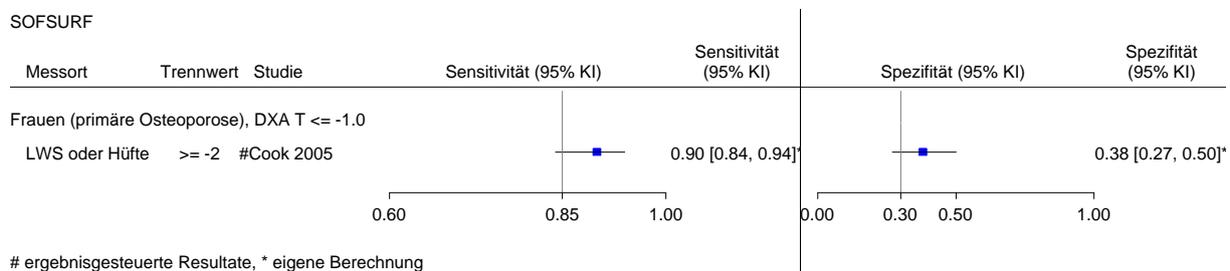


Abbildung 62: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität $\geq 85\%$, Spezifität $\geq 30\%$, Risikoscore: SOFSURF

Klinische Risikofaktoren (CRFs), PPL-BMD

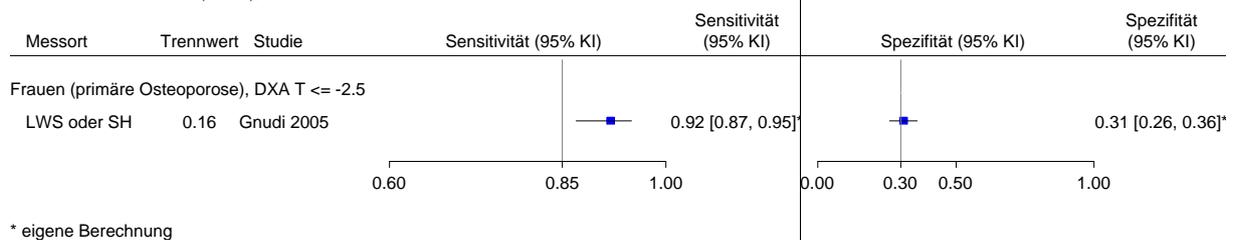


Abbildung 63: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: CRF (PPL-BMD)

Anzahl Kriterien nach Lems und Dijkmans, 1998

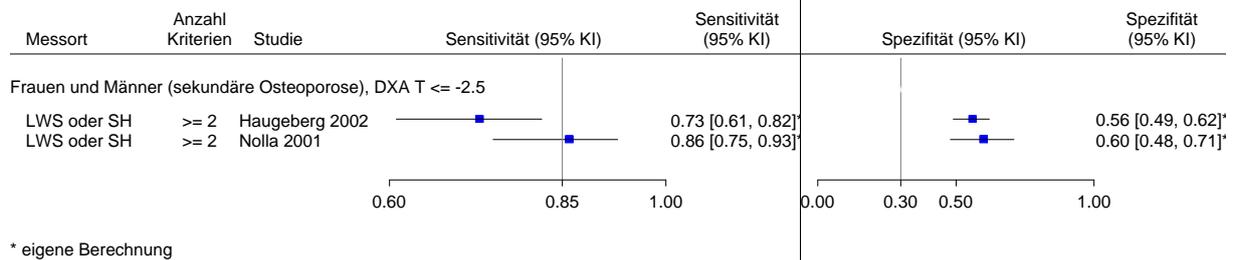


Abbildung 64: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: Kriterien nach Lems & Dijkman, 1998

ORACLE

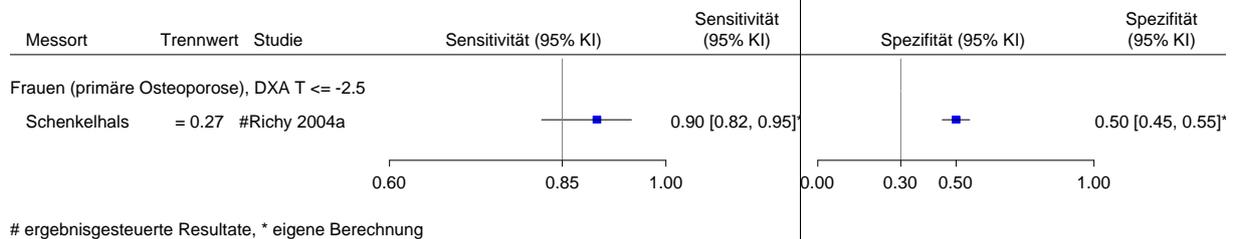


Abbildung 65: Teilziel 3: Ergänzende Darstellung – Risikoscores mit Punktschätzern für Sensitivität ≥ 85 %, Spezifität ≥ 30 %, Risikoscore: ORACLE

Anhang C – Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose

Tabelle 68: 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: Knochen- dichteausgangs- werte ^a	Gruppenvergleich
Zustand nach Organtransplantation						
Ferrari 1996	klinische Symptome einer WK-Fraktur + radiolo- gisch 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 ohne Frakturen	5 ^c 23	LWS: T-Score -1,86 ^d SH: T-Score -2,9 ^d LWS: T-Score -1,68 SH: T-Score -2,58	n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 68: 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: Knochen-dichteausgangswerte ^a	Gruppenvergleich
Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)						
Shane 1996	alle niedrig traumatischen Frakturen, inkl. radiologisch nachgewiesener WK-Frakturen (> 20 %ige Abnahme der Wirbelkörperhöhe)	1	mit Frakturen	17 ^c	Frauen: 7 LWS: absolut 0,817 (0,18) Z-Score -1,0 (1,8) T-Score -2,3 (1,6) SH: absolut 0,604 (0,11) Z-Score -1,3 (1,2) T-Score -3,1 (1,4)	n. g. p < 0,04 ^f p < 0,04 ^f
			ohne Frakturen	30	Männer: 10 LWS: absolut 0,971 (0,11) Z-Score -0,9 (1,1) T-Score -0,8 (1,9) SH: absolut 0,821 (0,14) Z-Score -0,2 (1,4) T-Score -1,3 (1,4)	n. g. n. g.
				Frauen: 6	LWS: absolut 0,927 (0,19) Z-Score -0,6 (1,7) T-Score -1,4 (1,2) SH: absolut 0,760 (0,12) Z-Score -0,3 (1,2) T-Score -1,4 (1,2)	n. g. s. o.
				Männer: 24	LWS: absolut 1,024 (0,21) Z-Score -0,4 (1,9) T-Score -1,3 (0,9) SH: absolut 0,831 (0,15) Z-Score -0,1 (1,4) T-Score -1,4 (1,2)	n. g. n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 68: 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 D – Ergänzende Darstellung: Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen

D1 – Teilziel 1b: Therapie

Charakteristika der bewerteten Therapiestudien

Bis auf eine der eingeschlossenen Studien berichteten alle Studien Ergebnisse zu inzidenten (radiologisch nachgewiesenen) Wirbelkörperfrakturen. Die Charakteristika der Studien sind im Ergebnisteil ab Abschnitt 5.3.2 beschrieben. Nachfolgend werden das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen deskriptiv dargestellt.

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Bei 8 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 69: 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
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.				
Strontium Ranelat vs. Placebo					
TROPOS	ja	inadäquat ^b	ja	nein ^c	hoch ^d
Fluorid vs. Placebo					
Reginster 1998	ja	inadäquat ^e	ja	ja	hoch ^f
Ringe 1998	ja	adäquat	ja	ja	hoch ^a
Sebert 1995	unklar ^g	inadäquat ^h	ja	ja	hoch ^f
Kalzitonin vs. Placebo					
Overgaard 1992	ja	inadäquat ⁱ	ja	ja	hoch ^f
Raloxifen vs. Placebo					
MORE	ja	inadäquat ⁱ	unklar ^k	ja	hoch ^f
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo					
Alexandersen 2001	adäquat	adäquat	ja	ja	hoch ^a

a: Aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

b: Studienprotokoll sah fakultative Durchführung von Röntgenaufnahmen vor; nur 71 % der randomisierten Personen ausgewertet

Tabelle 69: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkt „inzidente Wirbelkörperfrakturen“ (röntgenologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

- c: Subgruppenanalysen waren im Methodenteil nicht umfassend spezifiziert; außerdem ist infFrage zu stellen, ob die Randomisierung in der Subgruppe noch gültig ist: Röntgenfolgeaufnahmen wurden teilweise abhängig von Entscheidungen des Arztes nicht durchgeführt.
- d: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Darüber hinaus lagen sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
- e: Es standen nur von 164 von 200 (82 %) der Patientinnen (Intervention: 80 %; Kontrolle: 86 %) Röntgenfolgeaufnahmen zur Verfügung.
- f: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.
- g: In der Publikation nicht beschrieben.
- h: Es standen nur von 76 von 94 (81 %) der Patientinnen (Intervention: 35 [78 %]; Kontrolle: 41 [84 %]) Röntgenfolgeaufnahmen zur Verfügung.
- i: Nur 85 % der Studienpopulation beendete die Studie.
- j: Für 2292 von 2576 (89 %) der Studiengruppe 1 (Frauen ohne Vorfrakturen) standen Röntgenfolgeaufnahmen zur Verfügung, die für diesen Endpunkt ausgewertet wurden.
- k: Berichterstattung von Zielgrößen, die nicht vorab definiert waren: z. B. kumulativer Anteil von Frauen mit ≥ 2 Frakturen [119].

Ergebnisse zu radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen

In Tabelle 70 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

▪ **Alendronat vs. Placebo**

Beide Studien (Lieberman 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 66). Dieses Ergebnis ist allerdings maßgeblich durch die Ergebnisse von FIT bestimmt.

▪ **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 67) 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 70). 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.

Es zeigte sich eine Dateninkonsistenz bezüglich der Anzahl der ausgewerteten Personen nach 36 und 48 Monaten. Die Gründe hierfür blieben unklar. Insgesamt lagen für die Gruppenunterschiede bezüglich der Wirbelkörperfrakturen statistisch signifikante Ergebnisse vor, allerdings bei hohem endpunktspezifischem Verzerrungspotenzial.

Es 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 nicht ausreichend 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.

- **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

- **Ipriflavin vs. Placebo**

Die Studie Alexandersen 2001 (Ipriflavin vs. Placebo), 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.

Tabelle 70: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: inzidente Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen)

Studienname	Endpunkt-messung / Frakturdefinition ^a	Erhebungszeitraum (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-spezifisches VzP
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
<i>Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Ausgangsknochendichte</i>								
<i>T-Score < -2,5^l</i>								
			n. g.	n. g.	n. g.	I: 22 (2,9) K: 44 (5,8)	0,50 [0,31; 0,82] ^j n. g.	
<i>T-Score -2,0- -2,5^l</i>								
			n. g.	n. g.	n. g.	I: 13 (1,9) K: 24 (3,6)	0,54 [0,28; 1,04] ^j n. g.	
<i>T-Score -1,5- -2,0^l</i>								
			n. g.	n. g.	n. g.	I: 8 (1,3) K: 10 (1,5)	0,82 [0,33; 2,07] ^j n. g.	
<i>Posthoc Subgruppenanalyse, Frauen mit T-Score -1,6 - -2,5^m</i>								
		54	n. g.	I: 21 K: 33 n. g.	n. g.	n. g.	0,64 [0,38; 1,10] ⁿ	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: inzidente Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

Studienname	Endpunkt-messung / Frakturdefinition ^a	Erhebungszeitraum (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-spezifisches VzP
Risedronat vs. Placebo								
McClung 2001	Zielgröße nicht berichtet							
Strontium Ranelat vs. Placebo								
TROPOS ^o	Auswertung der Röntgenaufnahmen / semi-quantitativer Algorithmus ^p	36	I: 1230 ^q K: 1186 ^q	n. g.	n. g.	I: 95 ^r (7,7) K: 166 ^t (14,0)	0,55 [0,42; 0,72] p < 0,001	hoch
Fluorid vs. Placebo								
Reginster 1998	Röntgen: BWS, LWS (T4-L5) lateral ^c	48	I: 84 ^s K: 80 ^s	I: 3 ^t K: 9 ^t	n. g.	I: 2 ^t (2,4 [0,3; 8,3]) ^u K: 8 ^t (10 [4,4; 18,8]) ^u	ARR 7,6 [0,3; 15] ^y NNT 13 [7; 356] ^w	hoch
Ringe 1998	Röntgen: BWS, LWS ^x	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] ^y p = 0,008 ⁸	hoch
Sebert 1995	Röntgen: LWS (L2-L4) ^z	24	I: 35 ^{aa} K: 41 ^{aa}	I: 2 K: 1	n. g. p = 0,84	n. g.	n. g.	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: inzidente Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

Studienname	Endpunkt-messung / Frakturdefinition ^a	Erhebungszeitraum (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-spezifisches VzP
Kalzitonin vs. Placebo								
Overgaard 1992 ^{bb}	Röntgen: T4-L5 / nach Kleerekoper ^{cc}	24	I: ^{dd} 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, ee} p = 0,021 ^{g, ff} p = 0,220 ^{g, gg}	hoch
	nach Melton ^{hh}	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, ee} p = 0,008 ^{g, ff} p = 0,137 ^{g, gg}	hoch
Raloxifen vs. Placebo								
MORE ⁱⁱ	Röntgen: WS (T4-L4) ^{jj}	36 ^{kk}	I: 1401 K: 1457	n. g.	n. g.	I: 27 (1,9) K: 62 (4,3)	0,45 [0,29; 0,71] ^y n. g.	hoch
		ii	I: 1490 K: 1522	n. g.	n. g.	n. g.	0,51 [0,35; 0,73] n. g.	
		0-36 ^{ll}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	0,45 [0,29; 0,71] n. g.	
		48	37-48 ^{ll}	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	0,50 [0,26; 0,98] n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: inzidente Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

Studienname	Endpunkt-messung / Frakturdefinition ^a	Erhebungszeitraum (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-spezifisches VzP
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)								
MORE (Fortsetzung)	Röntgen ^c (semi-quantitative und quantitative Auswertung)	36	Frauen ohne Vorfrakturen ^{mm, nn} I: 1397 K: 1450	n. g.	n. g.	I: 27 K: 61	0,46 [0,29; 0,72] ^y n. g.	hoch
<i>Subgruppenanalysen, nach Messort und Knochendichte:^{oo}</i>								
<i>Gesamthüfte</i>								
<i>T-Score < -2,5</i>								
			I: 253 K: 298	n. g.	n. g.	I: 5 K: 19	0,31 [0,06; 0,71] NNT 23 n. g.	hoch
<i>T-Score > -2,5</i>								
			I: 1144 K: 1152	n. g.	n. g.	I: 22 K: 42	0,53 [0,32; 0,88] NNT 59 n. g.	
<i>Schenkelhals</i>								
<i>T-Score < -2,5</i>								
			N = 844 ^{pp}	n. g.	n. g.	n. g.	0,28 [0,09; 0,60] n. g.	
<i>T-Score > -2,5</i>								
			N = 2003 ^{pp}	n. g.	n. g.	n. g.	0,59 [0,34; 1,01] n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: inzidente Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

Studienname	Endpunkt-messung / Frakturdefinition ^a	Erhebungszeitraum (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-spezifisches VzP
Raloxifen vs. Placebo (Fortsetzung)								
MORE (Fortsetzung)			LWS T-Score < -2,5 N = 1495 ^{pp}	n. g.	n. g.	n. g.	0,31 [0,17; 0,56] n. g.	
			T-Score > -2,5 N = 1357 ^{pp}	n. g.	n. g.	n. g.	0,81 [0,39; 1,66] n. g.	
Nahrungsergänzungsmittel: Ipriflavon vs. Placebo								
Alexandersen 2001	Röntgen: BWS, LWS lateral ^{qq}	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 ^{rr}	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 ^{rr}	
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

Tabelle 70: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: inzidente Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

g: Eigene Berechnung: unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [92])

h: Daten Cummings et al. 1998 [109] entnommen.

i: Eigene Berechnung: Prozentwerte aus absoluten Zahlenangaben

j: Angabe als Relative Hazard mit 95 %-KI in Klammern.

k: Eigene Berechnung: Eakter 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: Auswertung Subpopulation: 3640 Probanden (71 % der randomisierten Population) mit jährlichen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule; davon 66,4 % (n = 2416) ohne Vorfrakturen

p: Nach Genant et al. 1993 [283] :

q: Auswertung beruht auf Personen ohne Vorfrakturen.

r: Eigene Berechnung: absolute Zahlen (bezogen auf die ausgewerteten Teilnehmer ohne Vorfrakturen)

s: Die Auswertung bezog sich auf die evaluierbaren Personen (= Personen mit mindestens einer röntgenologischen Folgeaufnahme)

t: Es bleibt in der Publikation unklar, ob dies die Anzahl der Frakturen oder der Patienten mit Frakturen ist.

u: Prozentangabe mit 95 %-KI in Klammern.

v: Absolute Risikoreduktion mit 95 %-KI in Klammern.

w: 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).

x: Frakturdefinition: > 20 % Höhenminderung eines Wirbelkörpers im Vergleich zur Anfangsaufnahme

y: Eigene Berechnungen: relatives Risiko und 95 %-KI in Klammern.

z: Frakturdefinition: ≥ 25 % Reduktion der vorderen oder mittleren im Vergleich zur hinteren Wirbelkörperkante bzw. Verminderung der Wirbelkörperhöhe um ≥ 25 % im Vergleich zu den angrenzenden Wirbeln.

aa: Die Auswertung bezog sich auf Personen, für die nur zu Beginn der Studie ein Knochendichtewert vorlag.

bb: Auswertung mit Bezugsgröße/1000 Personenjahre nicht dargestellt

cc: 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.

dd: Gruppe 1: 50 IU Salcatonin, Gruppe 2: 100 IU Salcatonin, Gruppe 3: 200 IU Salcatonin.

ee: Dosisgruppe 1 vs. Kontrolle.

ff: Dosisgruppe 2 vs. Kontrolle.

gg: Dosisgruppe 3 vs. Kontrolle.

hh: 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

ii: Ergebnisse beziehen sich nur auf die Frauen ohne Vorfrakturen der Publikation.

jj: Frakturdefinition: semiquantitativ: Skala 0-3, ≥ 20 % Reduktion und ≥ 4 mm der vorderen, mittleren oder hinteren Höhe eines Wirbelkörpers im Vergleich zur Anfangsaufnahme.

Tabelle 70: Teilziel 1b: Ergänzende Darstellung: inzidente Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen) (Fortsetzung)

kk: Daten Siris et al. 2002 [123] entnommen.

ll: Daten Delmas et al. 2002 [119] entnommen; kumulatives Risiko für > 4 Frakturen nach 48 Monaten nicht dargestellt

mm: Gepoolte Daten aus Kanis et al. 2003 [122] (Subgruppenanalyse nach Osteoporose / Osteopenie) entnommen.

nn: 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.

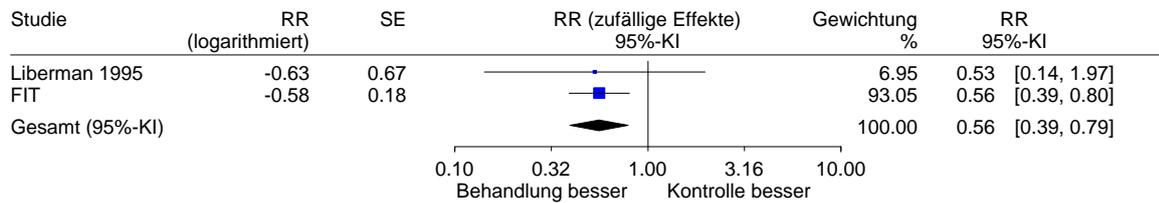
oo: Daten Kanis et al. 2003 [122] entnommen.

pp: Interventionsgruppe und Kontrollgruppe zusammen

qq: Frakturdefinition: $\geq 20\%$ Reduktion der vorderen, mittleren oder hinteren Wirbelkörperhöhe zwischen T4-L4

rr: Einseitiger p-Wert, Fisher's exakter Test.

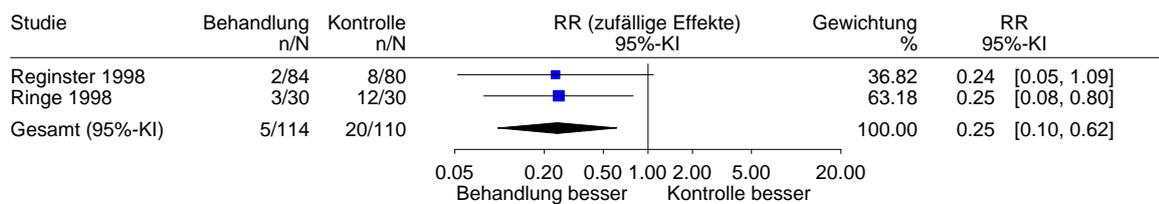
Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo (30-54 Monate)
 Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen)
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$ ($p=0.937$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-3.3 ($p=0.001$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 66: Teilziel 1b: Alendronat vs. Placebo, radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (30-54 Monate)

Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo (36-48 Monate)
 Wirbelkörperfrakturen (radiologisch nachgewiesen)
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=0$, $df=1$ ($p=0.960$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.99 ($p=0.003$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 67: Teilziel 1b: Fluorid vs. Placebo, radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen (36-48 Monate)

D2 – 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 71 zeigt die aus der Literatursuche resultierende Studie zur Untersuchung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen bei Männern mit Verdacht auf primäre Osteoporose.

Tabelle 71: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studienpool (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studiename	Zugeordnete Referenz	Referenz
Hongsdusit 2006	Hongsdusit N et al. Osteoporos Int 2006; 17(6): 872-877.	[284]

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. Mittels bevölkerungsbezogener Rekrutierung wurden weiße, unabhängig lebende, ältere Männer eingeschlossen. Ausschlusskriterien wurden nicht beschrieben. 14,2 % bzw. 13 % der Probanden hatten zu Studienbeginn T-Scores von $< -2,0$ an der LWS bzw. Hüfte.

Hongsdusit 2006 ließ sowohl bezüglich des Index- als auch des Referenztests die Angaben zu den Referenzkollektiven vermissen. Der Probandenfluss war nicht nachvollziehbar beschrieben.

Tabelle 72: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Studiencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname	Land / Zentren	Rekrutierung bzw. Setting der Studienpopulation (ggf. Rekrutierung der Ursprungskohorte)	Eingeschlossene Population	Einschlusskriterien ^a	Ausschlusskriterien ^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

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), Auskunftsbarkeit 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 73: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)^a

Studien- name Publika- tionsname	Popu- lation N	Alter in Jahren ^b	Personen mit Vor- frakturen N (%)	Ausgangsknochendichte als T-Scores oder Z-Scores ^c , ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. Osteoporose ^b		Knochenwirk- same Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen) ^{b, d}	Beobach- tungs- dauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Hongsdusit 2006	402	70,0 (8,6)	n. g.	n. g.	n. g.	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
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 dargestellt.

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/m² angegeben.

e: Angabe als Mittelwert und Spannweite in Klammern.

Tabelle 74: 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
DXA = Dual X-ray-Absorptiometrie; LWS = Lendenwirbelsäule; n. g. = nicht genannt				

Tabelle 75: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Probandenfluss^a (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studiename Publikationsname	N _{Ursprungskohorte}	N _{Einschluss} ^b	N _{Ausgewertet}	Ausschlussgründe (Anzahl Personen) ^c
Hongsdusit 2006	n. g. ^d	n. g.	402	n. g.
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 N_{Einschluss} und N_{Ausgewertet}.

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).

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Für die Ergebnisse von Hongdsusit 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

Tabelle 76: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials^a (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname Publikationsname	Vollständigkeit der Analysepopulation			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	Verblindung gegenüber der prognostischen Information ^b		Adäquates Verfahren	Adäquate Adjustierung	Modellcheck			
Hongsdusit 2006	unklar	nein ^d	unklar ^e	nein ^f	ja	ja	unklar ^d	ja	nein ^g	hoch ^h

- 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: 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 77 zeigt die Ergebnisse zum Zusammenhang der Knochendichte und radiologisch nachweisbarer Wirbelkörperfrakturen.

Nur eine Studie lieferte ausschließlich Ergebnisse hierzu (Hongsdusit 2006). Für die an den Messorten LWS bzw. Gesamthüfte gemessenen Knochendichtewerte wurden stratifizierte Auswertungen durchgeführt. Für den Messort LWS zeigte sich 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.

Tabelle 77: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert

Studiename	Endpunkt- messung / Fraktur- definition	Erhebungs- zeitraum (Jahre)	Strata	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer OR [95 %-KI]
Hongsdusit 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.	1,0 (Referenz)
			nach NOF: Osteoporose	57 (14,2) ^c	n. g.	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.	2,53 [1,03; 6,19] ^d
			Gesamthüfte			
			nach NOF: keine Osteoporose	350 (87,0) ^c	n. g.	1,0 (Referenz)
			nach NOF: Osteoporose	53 (13,0) ^c	n. g.	1,72 [0,59; 4,98] ^d
BMD in oberen 4 Quintilen	322 (80) ^c	n. g.	1,0 (Referenz)			
BMD in niedrigster Quintile	80 (20) ^c	n. g.	1,53 [0,59; 4,00] ^d			
BMD = Bone Mineral Density; BWS = Beckenwirbelsäule; KI = Konfidenzintervall; LWS = Lendenwirbelsäule; N = Anzahl Personen; n = Anzahl Ereignisse; n. g. = nicht genannt; NOF = National Osteoporosis Foundation; OR = Odds Ratio						

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Männer mit Verdacht auf primäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert (Fortsetzung)

a: Nach Genant et al. 1993 [283].

b: Angabe als Mittelwert und Spannweite in Klammern.

c: Eigene Berechnung: absolute Zahlen aus Prozentangaben

d: Adjustiert für Alter, BMI, körperliche Aktivität, Raucherstatus, Alkoholgebrauch, Kalziumsupplementation, Thiazid- und Schilddrüsenmedikation.

Resultierender Studienpool: Risikogruppen für eine sekundäre Osteoporose

Tabelle 78 zeigt die aus der Literatursuche resultierenden 3 Studien zur Untersuchung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen bei Frauen und Männern mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose.

Tabelle 78: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studienpool^a (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studiename ^b	Zugeordnete Referenz	Referenz
Zustand nach Organtransplantation		
Leidig-Bruckner 2001	Leidig-Bruckner G et al. Lancet 2001; 357(9253): 342-347.	[285]
Sambrook 1994 ^c	Sambrook PN et al. J Heart Lung Transplant 1994; 13(1 pt 1): 116-120.	[286]
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose		
Healey 1996	Healey JH et al. Calcif Tissue Int 1996; 58(2): 73-80.	[287]

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). Die mittleren Beobachtungsdauern variierten zwischen einem und 4 Jahren. Sofern angegeben waren die Studien monozentrisch angelegt und wurden in Deutschland, 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). Zur Beschreibung der Qualitätssicherung wurde nur von Leidig-Bruckner 2001 die Angabe zur Qualitätssicherung und die Angabe zum für die Ableitung von relativen Messgrößen notwendigen, verwendeten Referenzkollektiv gemacht.

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. Bei den anderen Studien lagen die Fallzahlen bei 25 und 23.

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.

Tabelle 79: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname	Land / Zentren	Rekrutierung bzw. Setting der Studienpopulation	Eingeschlossene Population	Einschlusskriterien ^a	Ausschlusskriterien ^a	Relevante Zielgrößen
Zustand nach Organtransplantation						
Leidig-Bruckner 2001	Deutschland / mono-zentrisch	Universitätsklinik	Frauen / Männer nach Herz- oder Lebertransplantation	Alter: ≥ 20 Jahre Überlebensdauer mind. 3 Monate nach Transplantation	n. g.	Nicht vertebrale Frakturen ^b Wirbelkörperfrakturen
Sambrook 1994	Australien / mono-zentrisch	Krankenhaus	Frauen / Männer nach Herztransplantation	Befunde zu Knochenstoffwechselfparametern	n. g.	Wirbelkörperfrakturen
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, Hyperparathyroidismus, Urolithiasis, Osteomalazie Kortikosteroidtherapie innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn, Hormonersatztherapie, Progesteron, Testosteron, Natriumfluoride, Bisphosphonat, Kalzitinin, Antimetabolite, immunsuppressive Medikamente, Vitamin D	Wirbelkörperfrakturen
n. g. = nicht genannt						

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.

Tabelle 79: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Studiencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) (Fortsetzung)

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.

Tabelle 80: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studienname	Population N	Alter in Jahren ^a	Personen mit Vorfrakturen N (%)	Ausgangsknochenichte als T-Scores oder Z-Scores, ggf. Angaben zu prozentualen Veränderungen oder N (%) mit Osteopenie bzw. -porose ^a		Knochenwirksame Behandlung	Andere Risikomarker (für osteoporosetypische Frakturen) ^{a, b}	Beobachtungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Zustand nach Organtransplantation								
Leidig-Bruckner 2001	235	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	Glukokortikoidtherapie: N = 235	4
	<i>Herztransplantationspatientinnen und -patienten</i>							
	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.
	<i>Lebertransplantationspatientinnen und -patienten^d</i>							
	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) ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) (Fortsetzung)

Studienname	Populations N	Alter in Jahren ^a	Personen mit Vorfrakturen 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 osteoporosetypische Frakturen) ^{a, b}	Beobachtungsdauer (Jahre)
				Messort LWS	Messort Schenkelhals			
Zustand nach Organtransplantation (Fortsetzung)								
Leidig-Bruckner 2001 (Fortsetzung)	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	Glukokortikoidtherapie: 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.	Glukokortikoidtherapie ^h : N = 23	2
BMD = Bone Mineral Density; N = Anzahl Personen; n. g. = nicht genannt; SE = Standardfehler; w = weiblich; m = männlich								

a: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.

b: Gewicht in kg, BMI in kg/m².

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

Tabelle 80: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Basisdaten zu Patientencharakteristika (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) (Fortsetzung)

g: Hier wurde nur der Placeboarm eines RCT betrachtet (siehe auch Fußnoten Tabelle 46).

h: Kumulative Dosis, 1. Studienjahr: 3353 mg.

Tabelle 81: 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 %
DXA= Dual X-ray-Absorptiometrie; LWS = Lendenwirbelsäule; n. g. = nicht genannt				

Tabelle 82: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Probandenfluss (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studiename	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 Kalzitinin (N = 5) Keine Nachverfolgung möglich (N = 6)
Glukokortikoidinduzierte Osteoporose				
Healey 1996	trifft nicht zu ^c	23 ^j	21 ^j	aktiver Ausschluss ^k (N = 2)
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.

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Alle Ergebnisse, die hier ergänzend dargestellt werden, weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Tabelle 50). 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 83: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen)

Studiename	Vollständigkeit der Analysepopulation			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	Verblindung gegenüber der prognostischen Information ^a		Adäquate Verfahren	Adäquate Adjustierung	Modellcheck			
Zustand nach Organtransplantation										
Leidig-Bruckner 2001	ja	nein ^b	unklar ^{c, d}	unklar ^c	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

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.

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 %]).

Tabelle 83: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose – Einschätzung des Verzerrungspotenzials (radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) (Fortsetzung)

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.

Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Knochendichte und radiologisch nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen

In Tabelle 84 und Tabelle 85 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) und Personen mit Glukokortikoidtherapie (Healey 1996) 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.

Tabelle 84: 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: Ver- minderung 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
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“.

Tabelle 85: Teilziel 4: Ergänzende Darstellung: Personen mit Verdacht auf sekundäre Osteoporose (Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen) – Frakturrisiko bei Stratifizierung nach DXA-Knochendichtemesswert

Studiename	Endpunktmessung / Frakturdefinition	Beobachtungsdauer (Jahre)	Strata	Ausgewertete Personen N	Anzahl Ereignisse n	Effektschätzer [95 %- KI]
Zustand nach Organtransplantation						
Leidig- Bruckner 2001 ^a	qualitative und semi quantitative Beurteilung: Verminderung der WK-Höhe um \geq 4 mm im Vergleich zur Prätransplan- tationsaufnahme	4	herztransplantierte Patientinnen und -patienten	T-Score > -1	33 (53 ^b)	n. g. HR 1,0 (Referenz)
			lebertransplantierte Patientinnen und -patienten: entfällt ^c	T-Score < -1	29 (47 ^b)	n. g. HR 3,1 [1,1; 8,8]
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 E – Suchstrategien**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 pharmaceutical*):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
#17	(strontium OR fluoride OR gestagen OR estrogen* OR progestins OR antiestrogen* OR testosterone OR anabolic agent OR teriparatide OR calcium derivative):ti

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
#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 koerperliche* OR koerperliche* OR muskelfkraft 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)*

- 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 pharmaceutical\$).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/
17	exp BONE DENSITY CONSERVATION AGENTS/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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/
34	exp SPORTS/ OR exp PHYSICAL FITNESS/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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 körperliche\$ OR muskelpower OR koordinations\$ 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 failüre 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 clinical 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

*In der Nachrecherche wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen

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

ID	Suchformulierung
	knochendichte? ; reduction of bone mass ; reduced bone mass ; loss of bone mass ; low bone mass
3	1 OR 2
4	therapie? ; therapeuti? ; therapy ; therapies ; intervention? ; treated ; treatment ; treating ; management ; medikament? ; drug ; drugs ; pharmaceutical?
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? ; procacitonin? ; 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? ; muskelfraft ; 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, Heclinnet, PsycINFO, SciSearch, Social SciSearch, SOMED, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)¹

- 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)
- Heclinnet: 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)
- PsycINFO: 1887-2008
- Psynindex: 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/ql=dh
9	CT=RENAL OSTEODYSTROPHY/ql=dm
10	CT=RENAL OSTEODYSTROPHY/ql=dh OR CT=RENAL OSTEODYSTROPHY/ql=rh
11	CT D OSTEOPOROSIS/ql=dh OR CT D osteoporosis/ql=rh
12	CT D OSTEOPOROSIS/ql=dm
13	CT=OSTEOPENIA/ql=dm OR CT=OSTEOPENIA/ql=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
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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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=COMMUNUTED 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
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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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

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.

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 cta):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)*

- 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: 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 photoabsorptiometr\$ 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 quantitive ultrasonograph\$ OR computed tomography densitometr\$ OR quantitative computed tomography OR microcomputed tomography OR photodensitomet\$ OR photoabsorptiometr\$ 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.
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/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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 osteoporos\$).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
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\$/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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 clinical trial\$ OR clinical stud\$ OR single blind\$ OR single mask\$ OR 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 clinical 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
71	29 and 70
72	48 OR 63 OR 71
73	remove duplicates from 72

*In der Nachrecherche wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen.

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 ; dexta ; ?absorptiometr?
4	(qct ; pqct ; qus ; sxa ; dxr ; cta)
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)^{1,2}

- 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
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?

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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?
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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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

¹ 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.

² 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.

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 cta):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)****

- 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: 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 quantitive 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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
68	limit 67 to humans
69	remove duplicates from 68

*In der Nachrecherche wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen.

** 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.

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)^{1,2}

- 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
- 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
21	CT D IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/qf=di OR CT D IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/qf=ra OR CT D IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/qf=us

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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
42	CT D AREA UNDER THE CURVE OR CT D ROC CURVE OR CT D "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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

¹ 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.

² 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.

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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
#16	(endocrine disease* OR endocrine system disease* OR hypogonadism OR hyperparathyroidism OR diabet*):ti
#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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
#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
#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)

- 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 GLUCOCORTICIDS/
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 PREDNISONONE/ OR exp TRIAMCINOLONE/
3	exp GLUCOCORTICIDS/ OR exp BETAMETHASONE/ OR exp DEXAMETHASONE/ OR exp FLUOCORTOLONE/ OR exp METHYLPREDNISOLONE/ OR exp PREDNISOLONE/ OR exp PREDNISONONE/ OR exp TRIAMCINOLONE/ OR exp TRIAMCINOLONE ACETONIDE/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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.
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/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
21	*SPONDYLARTHROSIS/ OR *SPONDYLARTHROPATHIES/ OR exp SPONDYLITIS, ANKYLOSING/
22	exp LUPUS ERYTHEMATOSUS NEPHRITIS/ OR exp SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS/
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 cirrhosis\$ 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/

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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.
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\$ paralyse\$ OR brown sequard syndrome\$ OR mills syndrome\$).cc,ds,hw,kf,kw,mc,mq,oh,ti.

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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
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 COMMUNATED 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 failue 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.

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
94	92 AND 93
95	78 OR 94
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 l.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 TRIALS\$/ OR exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/ OR exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS\$/ 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

*Es wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagworte vorgenommen

3.) AMED, EMBASE Alert, Heclinet, SciSearch, Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)¹

- 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*
- 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
- 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 GLUCOCORTICIDS
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 PREDNISONONE 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 PREDNISONONE 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 prednisonone/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
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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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=SPONDYLARTHROSIS 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
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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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
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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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
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

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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?
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?

(Fortsetzung)

ID	Suchformulierung
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

¹ Auf die Hinzunahme der bereits im Rahmen einer anderen Teilrecherche durchsuchten Datenbanken (The Cochrane Library, OVID-Datenbanken, CCMed) wurde aufgrund der geringen Trefferzahlen verzichtet.

*Es wurden geringfügige formale Änderungen und eine Anpassung an die zum 01.01.2008 geänderten MeSH-Schlagnote vorgenommen

4.) CCMed (DIMDI)s

- 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

Anhang F – 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. 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)

2. 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)

3. Sodium fluoride makes headway in osteoporosis study. J Am Dent Assoc 1995; 126(12): 1602-1604.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

4. 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)

5. 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)

6. 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

7. Lifestyle advice fir fracture prevention. Drug Ther Bull 2002; 40(11): 83-86.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

8. NORA study sounds alarm on risk of osteoporotic fractures. Dis Manag Advis 2002; 8(2): 17-21.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

9. Osteoporose: Therapiemonitoring und Compliance. Medical special 2002; 5(5): 14.

Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 2

10. 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)

11. 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)

12. 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)

13. Osteoporosis. Obstet Gynecol 2004; 104(4 Suppl): 66S-76S.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

14. Monitoring der Osteoporose-Therapie: Knochendichte nur eingeschränkt aussagekräftig. Extracta Orthopaedica 2005; (10): 28.

Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

15. 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)

16. Teriparatide could lessen fracture risk, improve QOL in osteoporosis.

PharmacoEconomics and Outcomes News 2005; 1(470): 9.

Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

17. Therapiemonitoring bei Osteoporose: wie lassen sich die Veränderungen am Knochen erfassen? Extracta Orthopaedica 2005; (12): 12.

Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

18. 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)

19. 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)

20. 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)

21. 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)

22. 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)

23. 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)

24. 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)

25. Parathyroid hormone reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *BMJ* 2006; 333(7563): 311.

Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

26. 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

27. 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)

28. Osteodensitometry in healthy postmenopausal women: useful for avoiding unnecessary treatment. *Prescrire Int* 2008; 17(94): 70-72.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

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 postmenopausal 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, Hodsmann 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, 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)

41. 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)

42. 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)

43. 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)

44. 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)

45. 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)

46. 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)

47. 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)

48. 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)

49. 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

50. 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)

51. 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)

52. 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)

53. 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)

54. 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)

55. 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)

56. 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)

57. 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)

58. 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)

59. 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)

60. 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)

61. 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)

62. 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)

63. 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)

64. 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)

65. 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)

66. 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)

67. Appleton D, Lockwood B. Building bones with nutraceuticals. *Pharm J* 2006; 277(7409): 78-83.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

68. 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)

69. 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)

70. 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)

71. 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)

72. 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)

73. 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)

74. 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)

75. 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)

76. Arnaud CD. Osteoporosis: using "bone markers" for diagnosis and monitoring. *Geriatrics* 1996; 51(4): 24-30.

Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

77. 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)

78. 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)

79. 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)

80. 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)

81. 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)

82. 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)

83. 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)

84. 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)

85. 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)

86. 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)

87. 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)

88. 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)

89. 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

90. Backhus J, Maschow 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

91. 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)

92. 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)

93. 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
94. 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)
95. 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)
96. 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
97. 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)
98. Bahr R. Recent advances: sports medicine. *BMJ* 2001; 323(7308): 328-331.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
99. Bajaj S, Saag KG. Osteoporosis: evaluation and treatment. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3(5): 418-424.
Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)
100. 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)
101. 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
102. 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

103. 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)

104. Barrett-Connor E. Raloxifene: risks and benefits. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949: 295-303.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

105. 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)

106. 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)

107. Bartl R. Antiepileptika-induzierte Osteopathie: Formen, Pathogenese, Prophylaxe, Früherkennung, Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(27): 1475-1479.

Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

108. 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)

109. Bassej EJ. Exercise for prevention of osteoporotic fracture. *Age Ageing* 2001; 30(S4): 29-31.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

110. 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)

111. 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)

112. 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)

113. 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)

114. 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)

115. 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

116. 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)

117. 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)

118. 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)

119. 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)

120. Beaudreuil J, 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)

121. Beaudreuil J. Nonpharmacological treatments for osteoporosis. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49(8): 581-588.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

122. 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)

123. 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

124. 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

125. 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)

126. 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)

127. 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)

128. 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)

129. 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)

130. 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)

131. 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)

132. 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)

133. 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)

134. 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)

135. 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)

136. 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)

137. 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)

138. 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)

139. 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)

140. 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)

141. 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)

142. 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)

143. 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)

144. 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)

145. 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)

146. 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)

147. 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)

148. 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)

149. 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)

150. 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)

151. 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)

152. 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)

153. Bland JH. What role for bone-density-measurement in osteoporosis follow-up? *Consultant* 1997; 37(2): 224.

Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 2

154. 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)

155. 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)

156. 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)

157. 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)

158. 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)

159. 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)

160. 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)

161. 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)

162. 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)

163. 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)

164. 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)

165. 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)

166. 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

167. 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)

168. 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)

169. 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)

170. 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)

171. 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)

172. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desai 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)

173. Boothby LA. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *P T* 2002; 27(10): 506-513.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

174. 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)

175. 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)

176. 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)

177. 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)

178. 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)

179. 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)

180. Boutsen Y. Current treatment: Raloxifene [Französisch]. *Louv Med* 2002; 121(8): 364-370.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

181. 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)

182. 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)

183. 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)

184. 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)

185. 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

186. 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)

187. 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

188. 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

189. 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)

190. 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

191. 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)

192. 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)

193. 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)

194. Brismar TB, Ringertz H. Effect of bone density of the head on total body dxa measurements in 100 healthy swedish women. *Acta Radiol* 1996; 37(1): 101-106.

Ausschlussgrund: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

195. 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)

196. 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)

197. 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)

198. 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)

199. 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)

200. 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)

201. 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)

202. 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)

203. 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

204. Bruyere O, Reginster JY. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clin Evid* 2002; (7): 979-982.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

205. 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)

206. 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)

207. 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)

208. 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)

209. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

210. Caglayan A, Kotevoglou 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)

211. Caglayan A, Kotevoglou 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)

212. 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)

213. 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)

214. 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)

215. 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)

216. 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)

217. 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)

218. 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)

219. 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)

220. 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)

221. 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)

222. 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)

223. 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)

224. 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)

225. 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)

226. 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)

227. 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)

228. 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)

229. 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)

230. 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)

231. 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)

232. 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)

233. 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)

234. Chaovitsaree 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)

235. 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)

236. 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)

237. 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)

238. 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)

239. Chau A. The role of calcitonin for fracture pain. *Canadian Pharmacists Journal* 2006; 139(1): 46-50.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

240. 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)

241. 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)

242. 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)

243. 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)

244. 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)

245. 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)

246. 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)

247. Chien MY, Yang RS, Tsao 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)

248. 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)

249. 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)

250. 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)

251. 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)

252. 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)

253. 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)

254. 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)

255. 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)

256. 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)

257. 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)

258. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(5): 565-569.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

259. 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)

260. 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)

261. 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)

262. 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)

263. 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)

264. Crandall C. Risedronate: a clinical review. *Arch Intern Med* 2001; 161(3): 353-360.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

265. Crandall C. Risedronate: a clinical review. *Arch Intern Med* 2001; 161(3): 353-360.

Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

266. 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)

267. 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)

268. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162(20): 2297-2309.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

269. 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)

270. 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)

271. 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)

272. 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)

273. 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)

274. 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)

275. 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)

276. 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)

277. 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)

278. 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)

279. 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)

280. 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)

281. 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)

282. 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)

283. 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)

284. 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)

285. 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

286. 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)

287. 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)

288. 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)

289. 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)

290. 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

291. 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)

292. 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)

293. 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)

294. Dachverband O. 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. <http://lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Langfassung%20DVO%20Leitlinie%2011-05-06.pdf> 2006 Epub 19.09.2006.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

295. 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)

296. 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)

297. 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)

298. 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)

299. 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)

300. Dargent-Molina P, Piauxt 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)

301. Dargent-Molina P, Piauxt 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)

302. Dargent-Molina P, Piau 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)

303. 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)

304. 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)

305. 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)

306. 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)

307. 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)

308. 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)

309. 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)

310. 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 Geneesk* 2007; 151(21): 1178-1185.

Ausschlussgrund: IN2 (Intervention bzw. Kontrolle entspricht nicht den Einschlusskriterien)

311. 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)

312. DeHart RM, Gonzalez EH. Osteoporosis: point-of-care testing. *Ann Pharmacother* 2004; 38(3): 473-481.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

313. 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)

314. 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)

315. 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)

316. 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)

317. Demetech. Effective use of DXL Calscan as a screening and fracture prevention tool [unveröffentlicht]. 2006.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

318. 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)

319. 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)

320. 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)

321. 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)

322. 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)

323. 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)

324. 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)

325. 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)

326. 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)

327. 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)

328. 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)

329. 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)

330. 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)

331. Drozdowska 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)

332. Drozdowska 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)

333. 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)

334. 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)

335. 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)

336. 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)

337. 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)

338. 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)

339. 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)

340. 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)

341. 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)

342. 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)

343. 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)

344. 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)

345. 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)

346. 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)

347. 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)

348. Ekman A, Michaelsson 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)

349. 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)

350. 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)

351. 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)

352. 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)

353. 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)

354. 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)

355. 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)

356. 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)

357. 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)

358. 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)

359. 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)

360. 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)

361. 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)

362. 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

363. 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)

364. 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)

365. 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)

366. 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)

367. 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)

368. 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)

369. 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)

370. 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)

371. 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

372. 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)

373. Felsenberg D, Glüer C. Bildgebende Verfahren, Knochendichtemessung und quantitativer Ultraschall. Aktuelle Rheumatologie 2001; 26(3): 106-114.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

374. 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)

375. 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)

376. 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)

377. 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)

378. Filippini 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)

379. 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)

380. 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

381. 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)

382. 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)

383. 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

384. 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)

385. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

386. 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)

387. 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)

388. 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

389. 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)

390. 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)

391. 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)

392. 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)

393. 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)

394. 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)

395. 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)

396. 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)

397. 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)

398. 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)

399. 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)

400. Fujiwara S. Fracture risk assessment tool [Japanisch]. *Clin calcium* 2006; 16(9): 67-71.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

401. 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)

402. 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)

403. 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)

404. 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)

405. 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)

406. 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)

407. 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)

408. 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)

409. 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)

410. 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)

411. 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)

412. 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)

413. Gaudio A, Morabito N. Pharmacological management of severe postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 2005; 22(5): 405-417.

Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

414. 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)

415. 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)

416. Genant HK, Guglielmi G, Jergas M. Bone densitometry and osteoporosis. Berlin: Springer; 1998.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

417. 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)

418. 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

419. 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)

420. 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)

421. 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)

422. 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)

423. 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)

424. 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

425. 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)

426. 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)

427. 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)

428. 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)

429. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, 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)

430. 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. *J Clin Densitom* 2005; 8(4): 386-395.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

431. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

432. 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)

433. Gnudi S, Ripamonti C. Quantitative ultrasound at the phalanges discriminates osteoporotic women with vertebral but not with hip fracture. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(3): 357-361.

Ausschlussgrund: V3 (Referenzmethode entspricht nicht den Einschlusskriterien)

434. 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)

435. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

436. 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)

437. 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)

438. 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)

439. 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)

440. 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)

441. 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)

442. 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)

443. 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)

444. 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)

445. 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)

446. 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)

447. 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)

448. 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)

449. 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)

450. 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)

451. 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)

452. Grampp S. Klinische Anwendung der Densitometrie. Journal für Mineralstoffwechsel 2002; 9(4): 16-21.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

453. 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)

454. 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)

455. 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)

456. 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)

457. 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)

458. 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)

459. 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)

460. 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)

461. 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)

462. 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)

463. 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)

464. 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)

465. 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)

466. 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)

467. 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)

468. 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)

469. 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)

470. 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)

471. 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)

472. 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)

473. 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: SO5 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

474. Gulam M, Thornton MM, Hodsmann 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)

475. 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)

476. 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)

477. 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)

478. 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)

479. 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)

480. 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)

481. Hagino H. PROOF study (calcitonin) [Japanisch]. *Nippon Rinsho* 2004; 62(Suppl 2): 450-454.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

482. Hagenauer 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)

483. Hagenauer 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)

484. 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/osteoba/datos/d_96-02_bone_density_osteoporosis.pdf.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

485. 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)

486. 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)

487. 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)

488. 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)

489. 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)

490. 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)

491. Harada A. Exercise for fall prevention and osteoporosis treatment [Japanisch]. *Nippon Rinsho* 2006; 64(9): 1687-1691.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

492. 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)

493. 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)

494. 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)

495. 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)

496. 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)

497. 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)

498. 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)

499. 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)

500. 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)

501. 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)

502. 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

503. 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)

504. 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)

505. 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)

506. 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)

507. 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

508. 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)

509. 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)

510. 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)

511. 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)

512. 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)

513. 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)

514. Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. Annu Rev Nutr 1993; 13: 287-316.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

515. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. J Am Coll Nutr 2000; 19(2 Suppl): 83S-99S.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

516. 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)

517. 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)

518. 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)

519. 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)

520. 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)

521. 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)

522. 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)

523. 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)

524. 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)

525. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

526. 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

527. 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)

528. 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)

529. 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)

530. 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)

531. 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)

532. 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)

533. 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)

534. 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)

535. 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)

536. 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)

537. 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)

538. 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)

539. 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)

540. 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)

541. 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)

542. Hoja T. Untersuchungen zur vertebrealen 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

543. 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)

544. 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)

545. 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)

546. 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)

547. 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)

548. 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)

549. 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
5984. *Osteoporos Int* 2006; 17(6): 872-877.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

550. 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)

551. 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)

552. 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)

553. 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)

554. 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)

555. 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)

556. 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)

557. 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)

558. 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)

559. 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)

560. 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)

561. 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)

562. 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)

563. 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)

564. 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)

565. 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)

566. Inanici F, Hascelik Z, Sivri A, Baydar T, Sahin G. Serum 1,25 (OH)₂ vitamin D levels in postmenopausal osteoporosis and its 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)

567. 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)

568. 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)

569. 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)

570. 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)

571. 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)

572. 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)

573. 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)

574. 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)

575. 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)

576. 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)

577. 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)

578. 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)

579. 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)

580. 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)

581. 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)

582. 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)

583. 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)

584. 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)

585. 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)

586. 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)

587. 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)

588. 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)

589. 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)

590. 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)

591. 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)

592. 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)

593. 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)

594. 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)

595. 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)

596. 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)

597. 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)

598. 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)

599. 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)

600. 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)

601. 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)

602. 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)

603. 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)

604. 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)

605. 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)

606. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen 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)

607. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen 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)

608. 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

609. 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)

610. 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)

611. Johnson RA. Commentary on current literature. Clin Cornerstone 2006; 8(1): 56.

Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 1

612. 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 phalanxes, the DBMsonic 1200, in Belgian women. Osteoporos Int 1999; 9(4): 284-289.

Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

613. 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)

614. 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)

615. 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)

616. 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)

617. 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)

618. 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)

619. 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)

620. Kabisch S. Untersuchungen zum Zusammenhang von densitometrischen, biochemischen und histomorphometrischen Knochenparametern [Dissertation]. Jena: Universität; 2006.

Ausschlussgrund: V2 (Indextest entspricht nicht den Einschlusskriterien)

621. 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)

622. 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)

623. Kanis JA. An update on the diagnosis of osteoporosis. Curr Rheumatol Rep 2000; 2(1): 62-66.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

624. 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)

625. 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)

626. 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)

627. 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)

628. 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)

629. 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)

630. 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)

631. 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)

632. 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)

633. 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)

634. 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)

635. Karlsson MK, Gerdhem P, Ahlberg HG. The prevention of osteoporotic fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(10): 1320-1327.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

636. 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)

637. 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)

638. 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)

639. 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)

640. 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)

641. 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)

642. 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)

643. 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)

644. Kerremans ALM. Pharmacotherapy for osteoporosis [Niederländisch]. Geneesmiddelenbulletin 2007; 41(3): 25-33.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

645. 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)

646. 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)

647. 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)

648. 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)

649. Khan A. Premenopausal women and low bone density. *Can Fam Physician* 2006; 52: 743-747.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

650. 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)

651. 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)

652. 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)

653. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

654. 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)

655. 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)

656. 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)

657. 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)

658. 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)

659. 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)

660. 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)

661. 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)

662. 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)

663. 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)

664. 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)

665. 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)

666. 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)

667. 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

668. 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

669. 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)

670. 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* 2004; 17(1): 109-118.

Ausschlussgrund: IN7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

671. 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)

672. 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)

673. 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)

674. 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)

675. 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)

676. 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)

677. 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)

678. 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)

679. 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

680. 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)

681. 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)

682. 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)

683. 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)

684. 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)

685. 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)

686. 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)

687. 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)

688. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

689. 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)

690. 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)

691. 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)

692. 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)

693. Lambrinoudaki I, Kung AW. Management of steroid-induced osteoporosis. *Chin Med J* 2000; 113(8): 681-685.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

694. 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)

695. 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)

696. 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)

697. Lane NE. Parathyroid hormone: evolving therapeutic concepts. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(4): 457-463.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

698. 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

699. 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)

700. 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)

701. 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)

702. 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)

703. 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)

704. Lange U. Ankylosierende Spondylitis und Osteoporose: eine aktuelle Übersicht. *Akt Rheumatol* 2002; 27(3): 147-151.

Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

705. 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)

706. 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)

707. 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)

708. 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)

709. 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)

710. 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 Geneesk* 2002; 58(17): 1107-1113.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

711. Lee K, Taguchi A, Ishii K, Sueti 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)

712. 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)

713. 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)

714. 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)

715. 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)

716. 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)

717. 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)

718. 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

719. 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)

720. 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)

721. 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)

722. 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)

723. Leong KH. Medical treatment of osteoporosis: increasing options. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31(1): 43-47.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

724. 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)

725. 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)

726. Leszczyński 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)

727. Leszczyński 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)

728. 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)

729. 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)

730. 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)

731. Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther* 2003; 25(11): 2669-2708.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

732. 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)

733. 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)

734. 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)

735. 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

736. 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)

737. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2006; 60(11): 1394-1400.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

738. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005; 39(4): 668-677.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

739. 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)

740. 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)

741. 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)

742. 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)

743. 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)

744. 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)

745. 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)

746. 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)

747. 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)

748. 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)

749. 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)

750. Lippuner K. Medical treatment of vertebral osteoporosis. *Eur Spine J* 2003; 12(Suppl 2): S132-S141.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

751. 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)

752. 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)

753. 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)

754. 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)

755. 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)

756. 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)

757. 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)

758. 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)

759. 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)

760. 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)

761. 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

762. 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)

763. 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)

764. 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)

765. 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)

766. 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)

767. 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)

768. 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)

769. Lübker J. Ultraschallmessung des Fersenbeins im Vergleich zur DXA-Messung des Achsenskeletts [Dissertation]. Mainz: Universität; 1998.

Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

770. 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 Qualitätssich* 2000; 94(6): 475-481.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

771. 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)

772. 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)

773. 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)

774. Lyritis GP, Tsakalagos N, Paspatis I, Skarantavos G, Galanos A, Androulakis C. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. *Clin Rheumatol* 1997; 16(4): 354-360.

Ausschlussgrund: IN1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

775. 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)

776. 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)

777. 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)

778. 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)

779. 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)

780. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

781. 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)

782. 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)

783. 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)

784. 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)

785. 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)

786. 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)

787. 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)

788. 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)

789. 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)

790. Maricic M, Gluck O. Densitometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Densitom* 2004; 7(4): 359-363.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

791. 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)

792. 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)

793. 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)

794. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

795. 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)

796. 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)

797. 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)

798. 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)

799. 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)

800. 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)

801. 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)

802. 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)

803. Mazess RB, Barden H, Mautalen C, Vega E. Normalization of spine densitometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9(4): 541-548.

Ausschlussgrund: V2 (Indextest entspricht nicht den Einschlusskriterien)

804. 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)

805. 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)

806. 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)

807. 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)

808. 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)

809. 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)

810. 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)

811. 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

812. 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: SO5 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

813. 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)

814. 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: TM7 (Anteil der Studienpopulation mit vorbestehenden Frakturen entspricht nicht den Einschlusskriterien)

815. 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)

816. Melton LJ, Eddy DM, Johnston CC. Screening for osteoporosis. *Ann Intern Med* 1990; 112(7): 516-528.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

817. 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)

818. 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

819. 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)

820. 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)

821. 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)

822. 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)

823. 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)

824. 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)

825. Meunier PJ. Anabolic agents for treating postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2001; 68(6): 576-581.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

826. 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)

827. Meunier PJ. Therapeutic clinical trials in osteoporosis [Französisch]. *Therapie* 2003; 58(5): 415-420.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

828. 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)

829. 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)

830. 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)

831. 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)

832. 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)

833. 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)

834. 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)

835. 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)

836. 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)

837. 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)

838. 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)

839. 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)

840. 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)

841. 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)

842. 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)

843. Milos G, Spindler A, Rügsegger 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)

844. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchenko 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)

845. Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollahne W. Osteoporosis. *Orthopade* 1999; 31(7): 681-697.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

846. Mirshahi A. Evaluation eines neuen osteodensitometrischen Verfahrens: Computer-Digitalabsorptiometrie [Dissertation]. Frankfurt a. Main: Goethe-Universität; 2002.

Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

847. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

848. 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)

849. 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)

850. 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)

851. 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)

852. 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)

853. 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)

854. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

855. 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)

856. 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)

857. 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)

858. 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)

859. 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)

860. 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)

861. 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)

862. 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)

863. 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)

864. 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)

865. 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)

866. 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)

867. 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)

868. Murray TM, Bowyer M. Calcium nutrition and osteoporosis. CMAJ 1996; 155(7): 935-939.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

869. Murray TM, Ste-Marie LG, Bowyer M. Fluoride therapy for osteoporosis. CMAJ 1996; 155(7): 949-954.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

870. 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)

871. 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)

872. 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)

873. 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)

874. 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)

875. 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)

876. 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)

877. Nakano T. Treatment of osteoporosis with calcitonin [Japanisch]. *Nippon Rinsho* 2004; 62(Suppl 2): 423-426.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

878. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

879. 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)

880. 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

881. 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](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/FE4640F2D36C4618CA25714E0011D1D0/$File/v9_4.pdf).

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

882. 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](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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

883. 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)

884. 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: SO1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

885. 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)

886. 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)

887. 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)

888. 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)

889. 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)

890. 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)

891. 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)

892. 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)

893. 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)

894. 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)

895. 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)

896. 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)

897. 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

898. 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)

899. 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)

900. 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)

901. 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)

902. 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)

903. 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)

904. 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)

905. 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)

906. 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)

907. 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)

908. 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)

909. 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)

910. 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)

911. 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)

912. 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)

913. 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)

914. 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)

915. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

916. 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)

917. 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)

918. 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)

919. 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)

920. 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)

921. 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)

922. 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)

923. 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)

924. 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)

925. Orimo H. Calcium intake and osteoporosis [Japanisch]. *Clin calcium* 2004; 14(11): 108-110.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

926. 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)

927. 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)

928. 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)

929. 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 2966. *Contemp Clin Trials* 2005; 26(5): 569-585.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

930. 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)

931. 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)

932. 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

933. 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)

934. 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)

935. 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)

936. 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)

937. 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)

938. 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)

939. 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)

940. 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)

941. 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)

942. 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)

943. 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)

944. 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)

945. 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)

946. 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)

947. 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)

948. 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)

949. 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)

950. 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)

951. 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)

952. Papadokostakis G, Damiakakis 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)

953. 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)

954. 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)

955. 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)

956. 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)

957. 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)

958. 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)

959. 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)

960. 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)

961. 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)

962. 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)

963. 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)

964. 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)

965. 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)

966. 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)

967. 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
1018. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(6): 555-564.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

968. 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
213. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61A(2): 196-203.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

969. 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)

970. 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)

971. 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)

972. 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)

973. 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)

974. 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)

975. 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)

976. 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)

977. Poole KES, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006; 333(7581): 1251-1256.

Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

978. Potocki K. Imaging of metabolic bone diseases [Kroatisch]. Reumatizam 2006; 53(2): 36-39.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

979. 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)

980. 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)

981. 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)

982. 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)

983. 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)

984. 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)

985. 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)

986. 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)

987. 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)

988. 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)

989. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther* 2004; 26(6): 841-854.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

990. 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)

991. Raisz LG. Clinical practice: screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 164-171.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

992. 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)

993. 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)

994. 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)

995. 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)

996. 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)

997. 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)

998. 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

999. 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)

1000. Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2002; 8(21): 1907-1916.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1001. 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)

1002. 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)

1003. 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)

1004. 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)

1005. 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)

1006. 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)

1007. 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)

1008. 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)

1009. 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

1010. 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)

1011. 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)

1012. 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)

1013. 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)

1014. 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)

1015. 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)

1016. 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)

1017. 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

1018. 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)

1019. 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)

1020. 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)

1021. 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)

1022. 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)

1023. 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)

1024. Richey 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)

1025. Richey 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)

1026. 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)

1027. 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)

1028. 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)

1029. 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)

1030. 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)

1031. 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

1032. 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)

1033. Ringe JD. Behandlung der primären Osteoporose mit Calcium und Lachscalitonin. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115(31-32): 1176-1182.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1034. 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)

1035. 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)

1036. 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)

1037. 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)

1038. 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)

1039. 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)

1040. 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)

1041. 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)

1042. 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)

1043. 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)

1044. 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)

1045. 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)

1046. 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)

1047. 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)

1048. 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)

1049. Ringertz HG. Critical evaluation of bone densitometry. *Acad Radiol* 1997; 4(2): 150-153.

Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1050. 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)

1051. 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)

1052. 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)

1053. 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)

1054. Rosenthal L, Caminis J, Tenenhouse 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)

1055. 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)

1056. 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)

1057. 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)

1058. 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)

1059. 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)

1060. 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)

1061. 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)

1062. Roux C. Antifracture efficacy of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2007; 40(5 Suppl): S9-S11.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1063. 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)

1064. 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)

1065. 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)

1066. 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)

1067. 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)

1068. 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)

1069. 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)

1070. 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)

1071. 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)

1072. Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15(3): 401-413.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1073. 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)

1074. 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)

1075. 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)

1076. 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)

1077. 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)

1078. 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)

1079. 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)

1080. 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)

1081. 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)

1082. 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)

1083. 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)

1084. 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)

1085. 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)

1086. 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)

1087. 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)

1088. 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)

1089. 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)

1090. 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)

1091. 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)

1092. 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)

1093. 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)

1094. 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)

1095. 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)

1096. 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)

1097. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, Tashkin DP, Madhok T, Skeans M et al. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in lung health study II. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(12): 1302-1309.

Ausschlussgrund: SO4 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1098. 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)

1099. 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 Ultraschometrie im Vergleich zum Gold Standard DXA. *Zentralbl Chir* 2005; 130(5): 469-475.

Ausschlussgrund: V5 (Zielgrößen entsprechen nicht den Einschlusskriterien)

1100. 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)

1101. Schneider P, Börner 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)

1102. Schneider P, Börner W, Rendl J, Eilles C, Schliske 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)

1103. 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)

1104. 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)

1105. 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

673. *Osteoporos Int* 2004; 15(3): 196-203.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1106. 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

877. *Bone* 2005; 37(6): 858-863.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1107. 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)

1108. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1109. Schubert J, Abendroth K. Vergleich unterschiedlicher Normierungen von pQCT-Meßdaten [22]. *Osteologie* 2000; 9(Suppl 1): 32.

Ausschlussgrund: A2 (Keine Vollpublikation verfügbar); Teilziel 3

1110. 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)

1111. 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)

1112. 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)

1113. 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)

1114. 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)

1115. 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)

1116. Seeman E. The antifracture efficacy of alendronate. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 101: 40-45.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1117. 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)

1118. 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)

1119. 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)

1120. 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)

1121. 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)

1122. 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)

1123. 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)

1124. 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)

1125. 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)

1126. 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)

1127. 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)

1128. 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)

1129. 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)

1130. 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)

1131. 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)

1132. Shiraki M. Vitamin K2 [Japanisch]. Nippon Rinsho 1998; 56(6): 1525-1530.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1133. 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)

1134. 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)

1135. Siaw EA, Vanderford V. Osteoporosis and bone mineral density. *Radiol Technol* 2001; 72(4): 383-386.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1136. 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)

1137. 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)

1138. 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)

1139. 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)

1140. 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)

1141. 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)

1142. 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)

1143. 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)

1144. 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)

1145. 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)

1146. 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)

1147. 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

1148. 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)

1149. 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)

1150. 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)

1151. 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)

1152. 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)

1153. 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)

1154. 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)

1155. 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)

1156. 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)

1157. 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)

1158. 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)

1159. 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)

1160. 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)

1161. 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)

1162. 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)

1163. Stempfle HU, Werner C, Ehtler 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)

1164. 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)

1165. 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)

1166. 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)

1167. 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)

1168. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation 155. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(2): 140-142.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1169. 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)

1170. 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)

1171. 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)

1172. 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)

1173. Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study

4723. *J Bone Miner Res* 2006; 21(3): 413-418.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1174. 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)

1175. 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)

1176. 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)

1177. Straßner M. Knochenmineralgehaltsbestimmung mit peripherer quantitativer Computertomographie: Erstellung eines Normkollektivs 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)

1178. 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)

1179. 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)

1180. 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)

1181. 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)

1182. 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)

1183. 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)

1184. 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)

1185. 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)

1186. 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)

1187. Syed Z, Khan A. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2000; 6(5): 385-388.

Ausschlussgrund: SO2 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1188. 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)

1189. 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)

1190. 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)

1191. 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)

1192. 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)

1193. 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)

1194. 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)

1195. 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)

1196. 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)

1197. 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

1198. 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)

1199. 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

1200. 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)

1201. 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)

1202. Toogood JH, Hodsmann 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1203. 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)

1204. 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)

1205. 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)

1206. 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)

1207. 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)

1208. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga 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)

1209. 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)

1210. Trivittayaratana W, Trivittayaratana 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)

1211. 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)

1212. 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)

1213. 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)

1214. 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)

1215. 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)

1216. 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)

1217. 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 Musculoskeletal Rehabil* 2004; 17(2): 37-40.

Ausschlussgrund: V1 (Population entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1218. Umbach R, Ringe JD. Osteodensitometrie. *Chirurgische Praxis* 2000; 57(4): 609-626.

Ausschlussgrund: V4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1219. 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)

1220. Umland EM, Boyce EG. Risedronate: a new oral bisphosphonate. *Clin Ther* 2001; 23(9): 1409-1421.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1221. Vaccaro JP, Leffler SG. Bone mineral density assessment. *Med Health R I* 2000; 83(2): 64-67.

Ausschlussgrund: TM4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1222. 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)

1223. 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)

1224. 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)

1225. 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)

1226. 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)

1227. 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)

1228. 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)

1229. 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)

1230. 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)

1231. 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)

1232. 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)

1233. 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)

1234. 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)

1235. 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)

1236. 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)

1237. 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)

1238. 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)

1239. 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)

1240. 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)

1241. 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)

1242. 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)

1243. 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)

1244. 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

1245. 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

1246. 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)

1247. 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)

1248. 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)

1249. 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)

1250. 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)

1251. 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)

1252. 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)

1253. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne 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)

1254. 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)

1255. 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)

1256. 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)

1257. 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)

1258. 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)

1259. 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)

1260. 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)

1261. 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)

1262. 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)

1263. 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)

1264. 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)

1265. Weisman SM, Matkovic V. Potential use of biochemical markers of bone turnover for 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)

1266. 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)

1267. 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)

1268. 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)

1269. 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)

1270. 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)

1271. 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)

1272. 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)

1273. 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

1274. 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)

1275. 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)

1276. 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)

1277. 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)

1278. 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)

1279. 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)

1280. 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)

1281. 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)

1282. 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)

1283. 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)

1284. Wüster C, Pourfard J, Lüttje D, Kneer W, Hadji P. Osteodensitometrie: Möglichkeiten und Tücken. *Geriatric-Journal* 2000; 2(9): 17-21.

Ausschlussgrund: IN4 (Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1285. 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)

1286. 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)

1287. 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)

1288. 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)

1289. 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)

1290. 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)

1291. 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)

1292. 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)

1293. 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)

1294. 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)

1295. 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 entspricht nicht den Einschlusskriterien)

1296. 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)

1297. 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)

1298. 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)

1299. 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)

1300. 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)

1301. 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 G – 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. Osteodensitometry in healthy postmenopausal women: useful for avoiding unnecessary treatment. *Prescrire Int* 2008; 17(94): 70-72.
2. Osteoporosis: prevention, diagnosis and treatment; a systematic literature review; SBU conclusions and summary [Schwedisch]. *Lakartidningen* 2003; 100(45): 3590-3595.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Beaudreuil J. Nonpharmacological treatments for osteoporosis. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49(8): 581-588.
8. Berris KK, Repp AL, Kleerekoper M. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(6): 446-450.
9. 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.
10. 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.

11. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 2004; 26(1): 1-14.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Brufsky AM. Zoledronic acid for cancer therapy: induced and postmenopausal bone loss. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(6): 1013-1028.
17. 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.
18. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(5): 565-569.
19. Crandall C. Combination treatment of osteoporosis: a clinical review. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11(3): 211-224.
20. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162(20): 2297-2309.
21. Crandall C. Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13(8): 939-953.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288(15): 1889-1897.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. Dougherty JA. Risedronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(3): 512-516.
37. 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.
38. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. *Ann Pharmacother* 2003; 37(5): 711-724.
39. 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.
40. 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.
41. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28(2): 151-173.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 2-12.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.

58. 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.
59. Karlsson MK, Gerdhem P, Ahlborg HG. The prevention of osteoporotic fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(10): 1320-1327.
60. Khan A. Advances in osteoporosis therapy: 2003 update of practical guidelines. *Can Fam Physician* 2003; 49: 441-447.
61. Leslie WD, Bernstein CN, LeBoff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003; 125(3): 941-966.
62. Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther* 2003; 25(11): 2669-2708.
63. Liberman UA, Hochberg MC, Geusens P, Shah A, Lin J, Chattopadhyay A et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2006; 60(11): 1394-1400.
64. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005; 39(4): 668-677.
65. Lippuner K. Medical treatment of vertebral osteoporosis. *Eur Spine J* 2003; 12(Suppl 2): S132-S141.
66. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, Wong E, Zhou A, Suttrop 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.
67. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* 2006; 17(1): 20-28.
68. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop 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.
69. McCarus DC. Fracture prevention in postmenopausal osteoporosis: a review of treatment options. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(1): 39-50.
70. 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.
71. Miller P. Analysis of 1-year vertebral fracture risk reduction data in treatments for osteoporosis. *South Med J* 2003; 96(5): 478-485.

72. 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.
73. Miller PD. Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: the emerging role of intermittent therapy. *Clin Ther* 2005; 27(4): 361-376.
74. 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.
75. 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](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/FE4640F2D36C4618CA25714E0011D1D0/$File/v9_4.pdf).
76. 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.
77. 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.
78. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288(7): 872-881.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2006; 21(2): 340-349.

83. 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.
84. 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.
85. Osteoporosis Methodology Group, Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 496-497.
86. 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.
87. 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.
88. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005015.
89. 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.
90. 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.
91. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. *Clin Ther* 2006; 28(4): 475-490.
92. 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.
93. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther* 2004; 26(6): 841-854.
94. 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.

95. 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.
96. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol 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.
97. Richey 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.
98. Richey 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294(2): 238-244.
103. 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.
104. 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.
105. Shrader SP, Ragucci KR. Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2005; 39(9): 1511-1516.
106. Sickels JM, Nip CS. Risedronate for the prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(4): 664-670.

107. Small RE. Uses and limitations of bone material density measurements in the management of osteoporosis. *MedGenMed* 2005; 7(2): 3.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Syversen U, Halse JI. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008; 128(1): 39-41.
112. 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.
113. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga 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.
114. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13(10): 777-787.
115. 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.
116. 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.
117. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112(5): 277-286.
118. 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.

119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Yoshimura N. Intervention in lifestyle factors for the prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures [Japanisch]. *Clin calcium* 2005; 15(8): 1399-1408.
126. 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 H – QUADAS: Qualitätsbeurteilung von DiagnosestudienQUADAS 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 I – 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 [167,194]. Dies entspricht einem Diagnosekriterium ≥ 2 .

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 [183]. Als bedeutsame Risikofaktoren gelten: Fragilitätsfrakturen > 45 Jahre, Hüftfrakturen der Mutter, Menopause < 45 Jahre, sekundäre Amenorrhö > 1 Jahr, BMI (Body-Mass-Index) < 19 kg/m², 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 [180,207], 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 [191].

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 [170].

Klinische Risikofaktoren (CRF)

Bei dieser von Gnudi et al. 2005 [171] 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 $T \leq -2,5$ zu identifizieren: Hier kommen das Alter bei Menarche sowie bestehende Vorfakturen der Hüfte / des Handgelenks hinzu, das Lebensalter wird allerdings nicht einbezogen.

Entscheidungsregel nach Lems und Dijkmans

Lems und Dijkman [288] 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) $\geq 1,25$. 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 [163]. 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 der 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 [163].

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 [164]. 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 $Mscore_{\text{Alter-Gewicht}}$. 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 [289], die im Jahr 2003 [290] aktualisiert wurde, enthält ebenfalls eine Entscheidungsregel. Gemäß der Version von 1999, die allerdings derzeit nicht mehr beschaffbar ist, wurde nach Cadarette et al. 2001 [167] 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 [291,292].

OPERA (Osteoporosis Prescreening Risk Assessment)

Auch OPERA dient der Erkennung von Frauen mit hohem Osteoporoserisiko zur Indikationsstellung für eine DXA [185]. 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 [182]. Dabei wurden in die Entwicklung des Scores folgende Faktoren einbezogen: QUS-Ultraschall-Knochen-Profil-Index⁸, 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 Knochendichtemessung indiziert ist. Hierzu werden die Faktoren Alter, Gewicht und aktuelle Östrogen Therapie herangezogen. Für diese Faktoren wurden Kategorien gebildet und entsprechend folgende Punktzahlen vergeben: Alter > 75 Jahre: 15 Punkte, 65 bis 74: 9 Punkte, 55 bis 64: 5 Punkte, 45 bis 54: 0 Punkte; Gewicht: < 60 kg: 9 Punkte, 60 bis 69 kg: 3 Punkte, ≥ 70 kg: 0 Punkte; aktuelle Östrogen Therapie: ja: 2 Punkte, nein: 0 Punkte. Die Punkte werden addiert und eine Summe von ≥ 9 Punkte führt zur Empfehlung einer Knochendichtemessung [166].

OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool)

Dieses Instrument wurde zunächst in einer asiatischen Population entwickelt und validiert [193], daher wird es auch Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) oder Female Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (FOSTA) genannt [293]. Es wurde später allerdings auch anhand einer kaukasischen Population validiert [192].

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 [192,293]. Der Trennwert für ein hohes bzw. niedriges Risiko variiert je nach Population und Messort [192]. So wird in der Originalarbeit [193] für eine

⁸ Engl. Ultrasonometric bone profile index (UBPI).

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. [192] 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 [294] (allerdings nur in einer Abstractpublikation) und Adler et al. [295] 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.

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, Östrogen Therapie und Gewicht [177].

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 Östrogen Therapie 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 [177].

Selbstausschfragebogen nach Goemaere et al. [172]

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 [172]. 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 [172].

Questions	No	Yes
1. You are Caucasian 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. [194] mit ebendiesem Hinweis lediglich auf ein Abstract aus dem Jahr 1998 [296]. Mit SOFSURF sollen Frauen mit Osteoporose gemäß der WHO-Definition identifiziert 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 [296] (gemäß einer anderen Quelle [293] 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.