

**Systematische Leitlinien-
recherche und -bewertung
sowie Extraktion relevanter
Empfehlungen für ein DMP
Osteoporose**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: V14-03
Version: 1.0
Stand: 01.04.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Osteoporose

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.08.2014

Interne Auftragsnummer:

V14-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	3
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	5
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	5
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	5
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	5
4.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	6
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: AGREE-II-Bewertung Leitlinie des Dachverbands Osteologie.....	7
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Empfehlungsstärke und Grade of Recommendation in der Leitlinie des Dachverbands Osteologie.....	12
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Zuordnung von GoR und LoE zu einzelnen Leitlinienempfehlungen des Dachverbands Osteologie	16
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Bestimmung des Trabecular Bone Score (TBS).....	19
4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verlaufskontrolle unter Medikamentengabe und während Therapiepausen	21
4.3.7 Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes	25
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
DMP	Disease-Management-Programm
DVO	Dachverband Osteologie
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RACGP	The Royal Australian College of General Practitioners
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TBS	Trabecular Bone Score

1 Dokumentation der Anhörung

Am 02.11.2015 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 23.10.2015 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 30.11.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 15.01.2016 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts gewürdigt.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dachverband Osteologie e.V.	Defèr, Alexander ¹	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Kurth, Andreas ¹	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichts-Chirurgie e. V.	Pistner, Hans ¹	ja	nein	nein	nein	ja	ja
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Clausen, Jürgen ¹	ja	ja	nein	nein	ja	nein
	Eis, Sabine ¹	ja	nein	nein	nein	ja	nein
	Faubel, Ursula ¹	ja	nein	nein	nein	ja	nein
Medimaps Group	Mathieu, Marie- Emilie ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Winzenrieth, Renaud ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Bartmus, Thomas ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Krebot, Karl ¹	ja	nein	ja	nein	nein	ja

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Becker, Monika ¹	nein	nein	nein	ja	nein	nein

¹ Version 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Altenhofen, Lutz	IQWiG
Bartmus, Thomas	MSD Sharp & Dohme GmbH
Becker, Monika	Institut für Forschung in der Operativen Medizin
Clausen, Jürgen	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
Defèr, Alexander	Dachverband Osteologie e. V.
Kurth, Andreas	Dachverband Osteologie e. V.
Mathieu, Marie-Emilie	Medimaps Group
Mischke, Claudia	IQWiG
Pistner, Hans	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Roertgen, Thilo	Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Siering, Ulrich	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Winzenrieth, Renaud	Medimaps Group

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	AGREE-II-Bewertung Leitlinie des Dachverbands Osteologie
TOP 2	Empfehlungsstärke und Grade of Recommendation in der Leitlinie des Dachverbands Osteologie
TOP 3	Zuordnung von GoR und LoE zu einzelnen Leitlinienempfehlungen des Dachverbands Osteologie
TOP 4	Bestimmung des Trabecular Bone Score (TBS)
TOP 5	Verlaufskontrolle unter Medikamentengabe und während Therapiepausen
TOP 6	Verschiedenes

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 15.01.2016, 10:00 bis 11:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich wünsche Ihnen ein frohes neues Jahr und begrüße Sie zur wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Osteoporose“. Ich bin nicht sicher, ob alle von Ihnen schon einmal hier bei einer mündlichen Erörterung waren. Deswegen werden die Vorbemerkungen, die ich jetzt mache, offenbar für alle von Ihnen neu sein, für mich nicht, aber ich mache sie trotzdem.

Der wichtigste Punkt zuerst: Wir haben bei der Einladung darauf hingewiesen, dass diese Erörterung aufgezeichnet wird, dass wir das Wortprotokoll auch veröffentlichen. Indem Sie hierhergekommen sind, haben Sie sich damit einverstanden erklärt. Wenn Sie sich das jetzt anders überlegt haben, dann können Sie an der Erörterung nicht teilnehmen.

Diese Aufzeichnung macht es erforderlich, dass Sie bei jeder Wortmeldung, nicht nur bei der ersten, Ihren Namen sagen, damit das Band und auch der Protokollant die Äußerungen richtig zuordnen können.

Das war die formale Vorbemerkung.

Die inhaltliche Vorbemerkung ist die, dass wir diese Erörterung nicht durchführen, um, wie Sie das vielleicht von anderen Anhörungen kennen, die schriftlichen Stellungnahmen vorgelesen zu bekommen oder dargelegt zu bekommen. Gehen Sie bitte davon aus, dass wir Ihre Stellungnahmen sorgfältig gelesen haben, dass wir glauben, sie gut verstanden zu haben. Diese Erörterung dient dazu, einige Punkte, die uns aus den Stellungnahmen unklar geblieben sind, zu thematisieren, also Sie zu fragen, wie Sie bestimmte Dinge gemeint haben, vielleicht auch, ob Sie zu bestimmten Dingen, die Sie angemerkt haben, Vorschläge haben. Es geht also eher darum, fokussiert bestimmte Punkte anzusprechen. Wir haben, wie Sie auf der Tagesordnung gesehen haben, einen Punkt „Verschiedenes“, wo man allgemeine Dinge thematisieren kann, vielleicht auch Dinge, die in der Tagesordnung nicht stehen, ansprechen kann.

Bevor wir in die Tagesordnung eintreten, möchte ich gerne zwei weitere Bemerkungen vorweg machen. Der erste Punkt ist: Wir haben in den Stellungnahmeverfahren generell zu den Leitliniensynopsen, Leitlinienrecherchen und Bewertungen des IQWiG zu DMPs die Erfahrung gemacht, dass die Zielsetzung, der genaue Inhalt und der Fokus der Bewertungen nicht ganz klar sind. Um das hier noch einmal zu sagen und damit wir das auch für diesen Punkt in der nächsten Zeit, wie viel das immer sein mag, nicht zu intensiv immer wiederkauen müssen: Wir machen hier kein DMP. Das DMP macht der G-BA. Wir sind beauftragt, ein Teil der Vorbereitungen für diese DMPs zu leisten, nämlich uns um Leitlinien zu kümmern mit bestimmten Qualitätsanforderungen und aus diesen Leitlinien mit bestimmten Anforderungen und Vorgaben relevante Leitlinienempfehlungen zu extrahieren, um diese dem G-BA quasi als Grundlage für DMPs zu übermitteln. Der G-BA wird weitere Informationen in seine Bewertungen einbeziehen. Der G-BA kann auch noch ganz andere

Dinge in seine Bewertungen einbeziehen, die wir hier nicht bewerten können. Das, was wir hier tun, ist also ein Teil - zugegeben ein relevanter Teil – der Vorarbeit für das DMP. Da die gesetzliche Vorgabe an dieser Stelle sehr eindeutig von „evidenzbasierten Leitlinien“ spricht, sind wir natürlich in unserer Arbeit an solche Vorgaben gebunden oder orientieren uns daran.

Die zweite Bemerkung betrifft ein bisschen mehr dieses konkrete Verfahren. Ich habe in einigen Stellungnahmen Formulierungen, Äußerungen gelesen, dass uns bestimmte Äußerungen doch peinlich sein sollten und so etwas. Ich bitte darum, dass wir in dieser Erörterung eine gewisse verbale Abrüstung betreiben und uns auf die Sache konzentrieren. Ich werde es mir auch nicht nehmen lassen, eine der Stellungnahmen schriftlich zu kommentieren, weil ich finde, dass ein solcher Stil nicht in so ein Verfahren gehört. Hier geht es also um die Sache, jedenfalls vorrangig um die Sache. Dass da auch Bewertungen und Einstellungen eine Rolle spielen, ist völlig klar.

Mit diesen Vorbemerkungen möchte ich gerne in die Tagesordnung eintreten, es sei denn, Sie haben noch Bemerkungen zur Tagesordnung oder irgendwelche Fragen, Unklarheiten zum Vorgehen. – Das sehe ich nicht.

Ich rufe auf:

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: AGREE-II-Bewertung Leitlinie des Dachverbands Osteologie

Ulrich Siering: Herzlich willkommen! In der Stellungnahme des DVOs wurde ein bisschen Unzufriedenheit mit der AGREE-Bewertung geäußert, insbesondere die Bewertung zu Domäne 5 des AGREE-Instrumentes. Dort geht es um die Anwendbarkeit der Leitlinie. Es gibt verschiedene Fragen, die unter dieser AGREE-Domäne 5 gestellt werden. Da geht es um die Frage, ob sich mit möglichen förderlichen oder hinderlichen Faktoren für die Anwendung der Leitlinie auseinandergesetzt wurde. Oder es wird in Frage 21 gefragt, inwieweit sich in der Leitlinie Qualitätsindikatoren finden, anhand derer die Umsetzung der Leitlinie nachvollzogen werden kann. Wir haben Ihre Anmerkungen dazu sehr sorgfältig geprüft und uns das angeschaut. Es ist uns aber schwergefallen, insbesondere zu der Frage nach den förderlichen und hinderlichen Faktoren, also ob so etwas wie eine Barrierenanalyse durchgeführt und sich damit auseinandergesetzt wurde, wie mit diesen Barrieren für die Anwendung der Leitlinie umgegangen werden kann. Auch zu dem Punkt der Qualitätsindikatoren haben wir leider in der Leitlinie keine Informationen gefunden. Da wäre unsere Frage an Sie, ob wir etwas übersehen haben oder ob sie uns noch einmal Hilfestellung geben können, wo sich in der Leitlinie zur Barrierenanalyse bzw. zu Qualitätsindikatoren Aussagen finden.

Alexander Defèr: Die AGREE-Bewertungen haben wir uns deshalb genau angeguckt und dazu Stellung genommen, weil wir im gesamten Bericht gesehen haben, dass in die Bewertung der Leitlinie nur die Kurzfassung Eingang gefunden hat. Die Kurzfassung ist aber nur ein Teil der Leitlinie, die 265 Seiten umfasst. Die höchste Seitenangabe ist die Seite 18.

Es ist eben in der Langfassung sehr intensiv auf diese Dinge eingegangen worden. Dazu hatten wir schriftlich Stellung genommen. Sie hatten ja gesagt, wir sollen das nicht noch einmal vorlesen. Es ist so, dass in der Langfassung zu den Punkten auch dieser AGREE-Dinge durchaus Sachen verzeichnet sind.

Andreas Kurth: Als Ergänzung dazu: Es wird, egal wo die Leitlinie veröffentlicht ist und wer sie nutzen möchte, immer darauf hingewiesen, dass die Kurzfassung nur in Verbindung mit der Langfassung anzuwenden ist. Es wird eben nicht gesagt, es gibt diese 18 Seiten und das reicht dann, sondern es wird explizit immer darauf hingewiesen, dass man sich den Rest auch anschauen sollte, nicht nur in der Bewertung, sondern auch im täglichen Leben, wenn man Fragen dazu hat.

Ulrich Siering: Das ist selbstverständlich klar. Das haben wir bei der Berichterstellung auf jeden Fall gemacht und auch durchgeführt. Die Bewertung der methodischen Leitlinienqualität erfolgt ja mit dem AGREE-Instrument. Dazu haben wir selbstverständlich die gesamte Leitlinie herangezogen und auch den kurzen Methodenreport, der dazu veröffentlicht ist. Allerdings haben wir insbesondere zu der Frage 18 des AGREE-Instruments und zur Frage 21 des AGREE-Instruments - das ist die Frage nach förderlichen und hinderlichen Faktoren sowie die Frage nach Qualitätsindikatoren - so leid es uns tut in der Leitlinie tatsächlich keine konkreten Informationen gefunden. Auch auf Basis Ihrer Hilfestellungen, die Sie im Rahmen der Stellungnahme gegeben haben, konnten wir leider keine Punkte identifizieren, die tatsächlich den AGREE-Kriterien entsprechen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht darf ich betonen: Wir pflegen schon, Leitlinien in Gänze zu lesen.

Alexander Defèr: Das ist allerdings, wenn man den Vorbericht liest, nicht ersichtlich, dass die Leitlinie in Gänze gelesen worden ist.

Bezüglich der Barrieren: Es sind ganz klare Aussagen gemacht worden in der Leitlinie zur Diagnostik, zur Evidenz dieser Diagnostik. Es sind auch hier wirtschaftliche Aspekte nicht zur 2014er-Leitlinie, sondern es gibt vom Kölner Institut für Gesundheitsökonomie eine Arbeit von Herrn Müller zur Kosteneffektivität der deutschen DVO-Leitlinie von 2008. Die Leitlinie ist erstmals 2003 inauguriert worden und dann im Fortgang alle drei Jahre einem Update unterzogen worden. Wir haben 2006 eine Leitlinie veröffentlicht, 2009 und jetzt 2014 das letzte Update. Da sind in der Langfassung zu diesen Dingen ganz explizit ... Wir haben das jetzt noch einmal ausgearbeitet. Das würden wir Ihnen gerne als Dokument zuleiten zu allen Bewertungen, nicht nur zur Domäne 5, sondern zu allen Domänen, die Dinge, die aus der Leitlinie zu extrahieren sind. Die Osteoporosediagnostik und -therapie und auch entsprechende Verlaufskontrollen sind in jeder Phase mit intensiver Evidenz belegt. Das kommt im Vorbericht in keiner Weise zum Ausdruck. Das muss man wirklich so sagen. Deswegen sahen wir uns auch gezwungen, ein so intensives Papier dazu zu verfassen, ohne

dass wir an irgendeiner Stelle den guten Ton verletzt haben. Ich hoffe, Ihre Eingangsbemerkung dazu betraf nicht unsere Stellungnahme.

Es gibt Evaluationen zum Patientenklintel. Es gibt zur 2009er-Leitlinie eine Evaluation anhand der Daten der FREEDOM-Study. Wir haben in der Evaluation das DVO-Osteoporoseregister, was in Deutschland existiert. Wir können Ihnen sogar Daten zeigen, dass die strukturierte Anwendung der DVO-Leitlinie tatsächlich einen Rückgang der Hüftfrakturen zeigt über einen Zeitraum von 2003 bis 2014. Die Daten sind jetzt vom Statistischen Bundesamt veröffentlicht worden. Gerade in der Patientengruppe der 65- bis 79-Jährigen, die ja durchaus im Fokus der therapeutischen Bemühungen steht, sehen wir einen deutlichen Inzidenzrückgang der Hüftfrakturen. Das ist ja das Einzige, was man statistisch sammeln kann, weil alle Hüftfrakturen stationär behandelt werden und im Zugriff sind, während subkapitale Umbruchsfrakturen, Radiusfrakturen, Wirbelkörperfrakturen statistisch nicht vollständig erfasst werden. Von der Seite können wir Domäne 5 „Anwendbarkeit“ 0 % nicht nachvollziehen.

Dann wird im AGREE die australische Leitlinie im Ranking als beste beschrieben. Die australische Leitlinie - das steht im Vorwort - basiert auf der DVO-Leitlinie 2006. Das ist dort ganz explizit erwähnt. Wenn wir in die Domäne 6 „Redaktionelle Unabhängigkeit“ gucken: Im Methodenreport, den Sie ja gelesen haben, haben alle Leitliniengruppenmitglieder ihre Interessenkonflikte offengelegt. Da sind einige Interessenkonflikte da. Das muss man entsprechend werten. Damit muss man leben. Aber wenn Sie die Interessenkonflikterklärung der australischen Leitlinie sehen, ist es ex aequo kein Unterschied, sodass hier in der Bewertung für die australische Leitlinie 79 % redaktionelle Unabhängigkeit, DVO-Leitlinie 9 % nicht nachvollziehbar ist. Wenn Sie die NICE sehen – das ist eine kleine Gruppe –, da gibt es relativ wenige Interessenkonflikte. Da muss man sagen: Okay, das kann man durchaus höher einschätzen. Das ist so. Aber im Vergleich zur australischen Leitlinie und wenn man sich die Leitlinie anguckt – das ist die 2006er-DVO-Leitlinie; das sind jetzt zehn Jahre, die dazwischen liegen; da ist natürlich sehr viel Wissen dazugekommen –, dann ist das nicht nachvollziehbar.

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde jetzt gerne ein bisschen konkreter auf den Punkt der Anwendbarkeit der förderlichen und hinderlichen Faktoren zu sprechen kommen. Das gebe ich an Herrn Siering weiter.

Noch einmal für Sie: Ihre Stellungnahme war das nicht, die ich vorhin so explizit angesprochen habe.

Ulrich Siering: Wir sind ja in der Beurteilung der methodischen Qualität der Leitlinie auf die Informationen angewiesen, die wir tatsächlich in der Leitlinie finden können. Die Frage der Domäne zielt an diesem Punkt nicht so sehr auf die Frage ab, inwieweit Sie eine sorgfältige Auseinandersetzung mit der Evidenz gemacht haben und wie Sie da gearbeitet haben - da ist ja sehr deutlich, dass Sie sich sehr umfangreich und sorgfältig mit der vorliegenden Evidenz

in der Leitlinie auseinandergesetzt haben -, sondern die Domäne 5 zielt tatsächlich auf die Frage ab, wie ich die Leitlinie, ist sie einmal veröffentlicht und fertiggestellt, in die Praxis bekomme. Und da ist immer die Frage, ob man sich mit möglichen Hindernissen für die Anwendung, mit förderlichen Faktoren, mit einer Implementierungsstrategie, mit Qualitätsindikatoren, anhand derer man den Erfolg einer Leitlinie messen kann, auseinandergesetzt hat. Sie sagen selber, dass Sie sich damit befasst haben, auch Untersuchungen dazu gemacht haben. Damit wir eine bessere Bewertung der Leitlinie machen können, brauchen wir Informationen dazu, die tatsächlich in der Leitlinie stehen, beispielsweise einen Anteil an Frakturen bei Population X. Das sind leider Punkte, die wir ganz konkret in dieser Leitlinie in der Form nicht identifizieren konnten.

Ich denke, einiges von dem, was Sie gerade angemerkt haben, werden wir noch einmal unter TOP 3 ansprechen. Da geht es um die Frage: Wie kann ich eigentlich die Informationen, die sich an verschiedenen Stellen in der Leitlinie finden, zusammenfassen oder den Empfehlungen zuordnen?

Andreas Kurth: Ich gebe Ihnen natürlich recht: In den Leitlinien haben wir all diese Implementierungsmaßnahmen und Kontrollen der Implementierungsmaßnahmen nicht schriftlich niedergelegt. Das ist korrekt, keine Frage. Darüber müssen wir auch nicht diskutieren. Das war auch nicht unser primäres Ziel, wobei wir natürlich durchaus, wie Herr Defèr es gesagt hat, seit 2003 damit arbeiten und diese Arbeit auch getan haben, aber wir haben sie nicht explizit in den Leitlinientext mit übernommen. Ohne Implementierung brauchen wir natürlich keine Leitlinie zu machen. Darüber brauchen wir nicht zu reden. Das sind ganz viele Dinge. Aber wir haben es zum Teil überprüft, zum Teil auch wissenschaftliche Arbeiten dazu gemacht, aber sie sind nicht explizit mit drin. Insofern ist der Punkt ganz klar und eindeutig.

Moderator Jürgen Windeler: Es geht hier „nur“, dann aber schon relevant, genau um diesen Punkt. Es geht nicht darum, Ihre Implementierungsbemühungen in irgendeiner Weise zu diskutieren, sondern es geht darum, bezüglich des AGREE-Instruments, das bestimmte Anforderungen hat, die wir bewertet haben, zu gucken, ob wir in der Bewertung dieser Anforderungen falsch gelegen sind. Das bedeutet natürlich, „Anforderungen“ heißt, es steht in der Leitlinie. Wenn Sie sagen, das steht nicht in der Leitlinie, dann scheint die Bewertung doch angemessen gewesen zu sein.

Alexander Defèr: Es steht schon einiges drin. Es steht erstens drin, die Leitlinienempfehlung richtet sich in Bezug auf Nutzen, Schaden, Machbarkeit, bestmögliche Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose an dieser Krankheit aus. Es richtet sich explizit nicht an der aktuellen Versorgungsrealität aus. Das steht natürlich auch drin. In Bezug auf die Implementierung haben wir eine Kitteltaschenversion für den Arzt. Das ist Leitlinientext. Die ökonomische Evaluation steht in dem Begleittext des AWMF-Portals und im Methodenreport der 2009er-Leitlinienversion. Es ist sicher nicht sinnvoll, dass ich nun alles vorlese. Das Handicap, das da ist, ist, dass wir eine Leitlinie haben, die eigentlich für den

deutschsprachigen Raum gilt, Deutschland, Österreich und Schweiz. Dann haben wir natürlich Sachen, die da zu berücksichtigen sind, weil die Versorgungsrealität, auch die Ressourcen in allen Ländern anders sind.

Fakt ist, dass gerade für die Diagnostik eine klare Risikostratifizierung da ist, dass wir anschließend eine DXA-Messung, ein Röntgenbild und ein Labor brauchen. Das sind alles machbare Ressourcen, die gut evaluiert sind, wo es eine gute Evidenz gibt. Das steht explizit in der Leitlinie. In der australischen Leitlinie, die ich auch gelesen habe, steht definitiv nichts anderes, weil letztendlich Basis der australischen Leitlinie die DVO-Leitlinie 2006 ist. Von der Seite sehen wir die ökonomischen Aspekte auch hier, nur nicht zur 2014er, aber es ist auch nicht Sinn und Zweck, jedes Update wieder zu evaluieren. Aber im AWMF-Portal, wo die Leitlinie ja gelistet ist, zumindest die 2009er, ist im Begleittext die ökonomische Evaluation beschrieben. Es hat ja auch ein positives Statement des Instituts gegeben. Von dieser Seite, denke ich, sind Implementierungsschritte, Barrieren zur Einführung, gerade diese Dinge, die in 18 bis 21 beschrieben sind, dort erfasst. Nun ist die Frage, wie man das bewertet, ob das vollständig zutrifft oder nicht. Aber dass man jetzt sagen kann, 0 %, es trifft nichts zu, das trifft nicht zu. Davon können wir auch nicht abgehen. Das ist Fakt.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe jetzt etwas unterschiedliche Äußerungen von Ihnen vernommen, was die eigene Bewertung der Erfüllung dieses Kriteriums angeht. Ich habe jetzt aber auch den Eindruck, dass wir diesen Punkt nicht weiterreiten sollten. Die eine Äußerung von Herrn Kurth heißt, es steht da eigentlich nicht drin, jedenfalls - das ist der entscheidende Punkt – nicht so, wie sich AGREE das vorstellt.

Andreas Kurth: Genau.

Moderator Jürgen Windeler: Es mögen ja Formulierungen drinstehen, die in diese Richtung gemeint sind. Es stehen jedenfalls nach unserer Bewertung die Dinge nicht so drin, wie es AGREE fordert. Das wäre der Grund, warum wir an dieser Stelle diese Bewertung so gemacht haben.

Ich habe den Eindruck, dass wir diesen Punkt nicht weiter diskutieren müssen, weil dies nur zu Wiederholungsrunden führt, wenn Herr Siering nicht noch eine offene Frage zu dem Punkt hat.

Ulrich Siering: Höchstens nur eine kurze Anmerkung: Es ist tatsächlich richtig, dass sich in der Patientenversion der Leitlinie und an bestimmten Stellen Kostenaussagen finden. Die Frage bezog sich deswegen tatsächlich explizit auf die Barrierenanalyse und die Qualitätsindikatoren. Dass wir Ihre Stellungnahme wirklich sorgfältig lesen und schauen, inwieweit wir daraus Schlüsse ziehen, das ist selbstverständlich der Fall.

Moderator Jürgen Windeler: Dann schlage ich jetzt vor, dieses Thema abzuschließen, weil wir nicht zu neuen Erkenntnissen kommen, und zu TOP 2 überzugehen:

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Empfehlungsstärke und Grade of Recommendation in der Leitlinie des Dachverbands Osteologie

Ulrich Siering: Diese Frage richtet sich ebenfalls an den Dachverband Osteologie. Die Frage ist, wie Sie in Ihrem Bericht Grade of Recommendation und Level of Evidence verwendet haben. Wir kennen es aus der internationalen Literatur und auch aus der Art und Weise, wie Leitlinien normalerweise erstellt und dargestellt werden, dass es auf der einen Seite die Empfehlungsstärke gibt, also die Level of Evidence, die zur Zuverlässigkeit, der Evidence, einer bestimmten Fragestellung etwas sagt, und dass es auf der anderen Seite einen Empfehlungsgrad, einen Grade of Recommendation, gibt, der Ausdruck über die Verbindlichkeit einer konkreten Handlungsempfehlung gibt, also auf die konkrete Handlungsempfehlung für einen bestimmten Kontext abzielt und irgendwie ausdrückt, wie stark diese Empfehlung aus Sicht der Leitlinienersteller ist.

Wenn wir in Ihre Leitlinie schauen, dann stellen wir fest, dass wir insbesondere im hinteren Teil, in der Langfassung, Evidenzaussagen finden, die einen medizinischen Sachverhalt und die Literatur zu diesem Sachverhalt darlegen, und dieser Sachverhalt mit einem Grade of Recommendation versehen ist, also mit einem Empfehlungsgrad, wo ich aber gar keine Handlungsempfehlung habe. Gleichzeitig führen Sie Literatur an, die nach dem Oxford-Schema hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit bewertet wurde. Dann haben Sie im vorderen Teil Empfehlungen, die wir als formal gekennzeichnete Empfehlungen identifiziert haben, die zum großen Teil, aber auch nicht alle, noch einmal mit einem Empfehlungsgrad versehen sind. Vor diesem Hintergrund hat sich für uns die Frage gestellt, die ich gerne an Sie richten möchte, wie Sie in Ihrer Leitlinie Grade of Recommendation und Level of Evidence verwenden.

Alexander Defèr: Zunächst ist es so, dass, wenn wir über Grade of Recommendation und Evidenz der DVO-Leitlinie sprechen, wir grundsätzlich nur die Kapitel der Langfassung betrachten können, weil die Kurzfassung lediglich als Kurzinformation für den behandelnden Arzt zu sehen ist und dort nicht alle Dinge erfasst sind. Wenn wir jetzt in ein konkretes Beispiel gehen, dann wird sozusagen für die Aussagen des Dachverbandes zunächst geguckt, welche wissenschaftliche Evidenz aus Studien vorliegt und ob aus dieser wissenschaftlichen Evidenz der Studien eine eindeutige Empfehlung entsprechend der Kriterien A - höchste Evidenz – bis D – Expertenkonsensmeinung – zu geben ist. Zu diesen Dingen ist dann immer ein Grade of Recommendation A, B, C oder D angegeben und eine Anmerkung, auf welche Literatur sich das bezieht und wie die Studienqualität vom Evidenzgrad her war. Nach SIGN ist das bewertet. Das ist zu allen Leitlinienaussagen durchgehend durchgeführt, sodass hier eine ganz klare Zuordnung vorliegt, dass es aus Studien entweder eine entsprechend hohe Evidenz für die Aussage gibt oder dass zu diesem Punkt wie körperliches Training, wo wenige Studiendaten erhebbar sind mit einer entsprechend hohen Studienqualität, gesagt wird, in der Praxis sehen wir natürlich, dass diese Maßnahmen sinnvoll sind, und die werden allgemein und weltweit empfohlen, also empfehlen wir das auch, aber es ist eben hier nur eine Meinungsstärke D möglich. Das ist sozusagen zu jeder Leitlinienaussage auf diesen 265

Seiten durchgeführt. Da verstehen wir nicht, dass im Vorbericht fast durchgehend steht, dass weder eine Empfehlungsstärke noch eine Evidenz zur Aussage der DVO-Leitlinie vorliegt.

Andreas Kurth: Eine kurze Ergänzung dazu: Für die Anwendbarkeit, die Praktikabilität, haben wir natürlich nicht diese 265 Seiten. Das wird draußen niemand lesen und danach handeln. Das ist einfach so. Darüber brauchen auch nicht zu reden. Das heißt, wir haben die wichtigsten Aspekte in die Kurzfassung genommen, die dann in der Langfassung entsprechend ergänzt und begründet sind. Punkt 1.

Viele Themen finden Sie in der Kurzfassung gar nicht. So würde ich das interpretieren, wenn Sie „vorne“ und „hinten“ sagen. Wir haben ganz viele Themen, die natürlich wichtig sind, welche diagnostischen Schritte zu tun sind, welche Evidenz es dafür gibt. Das ist wichtig. Ob am Ende hinten zehn Kniebeugen wichtiger sind als ein Vibrationstraining, das bleibt dem Spezialisten, der sich damit auseinandersetzen will, überlassen. Der kann dann in die Langfassung schauen, was wir dazu geschrieben haben. Deswegen sind die wichtigen Punkte im, wie Sie sagen, vorderen Teil. Deshalb kommt dadurch vielleicht eine gewisse Verwirrung zustande. Das kann ich durchaus nachvollziehen. Aber da geht es um die Praktikabilität und die Umsetzbarkeit in der Praxis.

Ulrich Siering: Die Punkte, die Sie angesprochen haben, sind schon fast TOP 3. Ich bin sozusagen noch einen kleinen Schritt vorher, nämlich bei der Frage, wie, in welcher Form Sie tatsächlich diesen Grade of Recommendation in der Leitlinie verwendet haben. Ich lese relativ willkürlich, wenn das geht, von der Seite 38 der Leitlinie vor. Dort heißt es:

„Das Risiko für inzidente Frakturen nimmt bei Frauen und Männern kontinuierlich mit der Anzahl und dem Schweregrad von Wirbelkörperfrakturen zu. Dies wurde für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (1-10) (A), aber auch für Wirbelkörperfrakturen als radiologischer Zufallsbefund (11-13) (B) gezeigt.“

Unser Problem ist einfach, um unsere Problemlage an dieser Stelle deutlich zu machen: Wir können an dieser Stelle keine Handlungsempfehlungen erkennen, sondern für uns ist es so, dass Sie einen bestimmten Sachverhalt beschreiben mit Verweis auf Literatur. Es gibt insgesamt 13 Literaturzitate dazu. Für jedes Literaturzitat habe ich eine Evidenzbeurteilung nach dem Oxford-Schema. Das ist also da. Und dann taucht an dieser Stelle ein Grade of Recommendation auf. Nach unserem Verständnis meinen wir, eigentlich müssten wir hier eine Handlungsempfehlung haben, also: Tue, lieber Arzt, in Situation A bei Patient B C. Es ist für uns schwierig, damit umzugehen, bzw. wir können gar nicht einordnen, was Sie konkret mit dem Grade of Recommendation an dieser Stelle meinen, sodass unsere Frage an Sie ist: Haben Sie das tatsächlich als einen Empfehlungsgrad verwendet? Unser Eindruck ist manchmal, Sie haben das an dieser Stelle mehr genutzt, um die Zuverlässigkeit der Evidenz auszudrücken.

Alexander Defèr: Das ist beides. Wenn Sie bei Wirbelkörperfrakturen sehen, was empfohlen wird, dann ist der wichtigste Risikofaktor für eine Diagnostik der Osteoporose, bei der eine Empfehlung ausgesprochen wird, eine prävalente Fraktur. Das ist ganz klar Risikofraktur Nummer eins neben dem Alter. Dass prävalente Wirbelkörperfrakturen ein hohes Risiko haben für Folgefrakturen, ist mit einer hohen Evidenz belegt. Die ist konsistent in allen Studien. Deshalb ist es bezüglich der Diagnostik Empfehlungsgrad A, Patienten mit vorbestehenden Frakturen einer Diagnostik zuzuführen. Deswegen ist es in der Leitlinie konsistent von 2003 an, dass für jüngere Patienten postmenopausale Frauen 50 aufwärts zunächst erst einmal Diagnostikkriterium ist vor bestehenden Wirbelkörperfrakturen und da auch periphere Frakturen als Sondersituation, weil wir dort eben nicht so eine eindeutige Zuordnung haben. Deswegen ist es zum einen Sicherung der Evidenz, zum anderen aber Empfehlungsgrad.

Andreas Kurth: Auch da gebe ich Ihnen natürlich wieder von Ihrer Sichtweise her recht. In dem Punkt müssen wir für den behandelnden Arzt draußen keine Empfehlung machen, sondern das ist eine Beschreibung der Evidenz. Dieses A und B ist nachher eine Bewertung der Leitlinienkommission basierend auf dem entsprechenden Grading. Insofern kann das sozusagen nicht in eine Empfehlung übergehen. Das ist eine reine Bewertung, dass das wichtig ist, aber daraus jetzt zu sagen, lieber Doktor, bewerte das oder nutze das für eine Therapie, das ist eben nicht damit gemeint gewesen. Wir haben in der Diskussion festgelegt, das hat den höchsten Evidenzgrad. Insofern bewerten wir diese Aussage, diese Beschreibung mit A. Insofern ist das korrekt. Aber natürlich ist die Evidenz, die dahinterliegt, einfach eindeutig, wenn wir A haben. Das haben Sie ja auch überprüft. Das ist dann auch klar. Wir haben, genauso wie Sie es sagen, uns nachher entschieden, zu sagen: Wie bewerten wir das? Wie stark ist die Evidenz dazu? Und das ist mit A, B, C oder D bewertet worden. Das stimmt.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte noch einmal unser Problem deutlich machen. An dieser Stelle, die Herr Siering gerade zitiert hat, wo man sagt, epidemiologisch hat man in Studien bestimmte Dinge gezeigt – der Begriff steht da auch so –, macht der Grade of Recommendation überhaupt keinen Sinn, sondern er bildet - so haben Sie es auch gerade beschrieben - anscheinend nur noch einmal in einer anderen Form, nämlich A bis D, die Stärke der Evidenz ab.

Andreas Kurth: Genau.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt kann man sagen, ja gut, das ist dann eben da so. Nur wir haben natürlich jetzt das Problem, dass der Grade of Recommendation eigentlich in Empfehlungen etwas anderes abbilden sollte als die Evidenz, nämlich ergänzende Erwägungen. Wir können uns vorstellen – es gibt solche Situationen –, dass die Evidenz ziemlich dürftig ist, aber alle der Meinung sind, dass man zum Beispiel bei einer akuten Appendizitis die Appendix vielleicht doch lieber herausnehmen sollte. Dann würden wir sagen: Level of Evidence: da gibt es keine randomisierten Studien, also Evidenz nicht so üppig, aber der Grade of Recommendation kann schon ziemlich hoch sein. Das bedeutet, wir

würden davon ausgehen - ich glaube, alle Leitlinienautoren und –bewerter gehen davon aus -, dass der Level of Evidence nicht einfach eins zu eins in ein Grade of Recommendation übersetzt werden sollte, auch nicht muss. Wenn Sie jetzt aber - das ist unser Problem; wir haben mit dem Grade of Recommendation eigentlich kein Problem - an diesen Stellen den Eindruck erwecken, dass das sozusagen eine Eins-zu-eins-Abbildung ist, denn den Grade of Recommendation braucht man an der Stelle ja nicht, dann würden wir natürlich interpretieren, dass das an den anderen Stellen auch eine Eins-zu-eins-Abbildung ist und der Grade of Recommendation dort inhaltlich nicht adäquat angewendet worden ist. Das ist unser Problem. Da würden wir Sie bitten, uns noch einmal zu helfen.

Andreas Kurth: Ganz klar: So, wie das jetzt dargestellt ist, ist das von uns eine methodisch fehlerhafte Vorgehensweise gewesen, die wir aber tatsächlich konsistent seit 2003 so durchgezogen haben. Da gilt es, das nachzubessern. Das ist gar keine Frage. Wir setzen gerade die Leitliniengruppe wieder zusammen. Das sind alles Dinge, die wir natürlich gerne von hier aus mitnehmen, um es dann in der neuen Leitlinie entsprechend sauberer darzustellen. Das war bisher nicht so. Das muss ich ganz klar sagen. Das ist bisher auch nie so kritisiert worden. Auch wir können da nur lernen und werden das weiter verfeinern. Insofern ist das ein methodisches Problem. Aber da, wo es nachher um Empfehlungen geht, Medikament A, B, C, Diagnostik A, B, C, da sollen diese Empfehlungen entsprechend genauso hart gesehen werden, wie wir sie auch bewertet haben. Das muss man, glaube ich, differenzieren.

Alexander Defèr: Ich muss trotzdem noch einmal sagen: Unabhängig davon, dass wir vielleicht nicht einstimmig oder einer Meinung erscheinen, ist es ganz klar: Gerade zu dem Geschehen Frakturen gibt es eine hohe Evidenz. Es ist in den Handlungsempfehlungen ganz klar vorne abgebildet, dass die erste Empfehlung ist, Patienten mit Wirbelkörperfrakturen entsprechend zu diagnostizieren. Also gibt es einen ganz klaren Bezug, auch wenn dann vorne bei der Handlungsempfehlung in der Kurzfassung nicht noch einmal das „A“ steht. Das kann man eben nicht so eins zu eins übersetzen, dass lediglich in der Leitlinie geguckt wurde, ob es in der Literatur eine Evidenz gibt, und dann ist bei hoher Evidenz das noch einmal mit einem Grade of Recommendation unterstrichen worden, sondern es ist auch daraus die ganz klare Handlungsempfehlung erwachsen, Wirbelkörperfrakturen zu werten, das Alter zu werten, andere Risikofaktoren zu werten. Genau das ist zum Beispiel auch in die australische Leitlinie eins zu eins übernommen worden. Von den Eingangskriterien, Risikoscore etc. ist das ganz parallel.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, ich habe den Eindruck, dass wir diesen Punkt sortiert haben. Wir haben, glaube ich, an dieser Stelle verstanden, wie wir das an diesen Stellen werten sollen. Wenn es dazu keine weiteren Bemerkungen gibt, rufe ich den nächsten Punkt auf, den wir, wie Herr Siering bereits sagte, schon ab und zu gestreift haben.

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Zuordnung von GoR und LoE zu einzelnen Leitlinienempfehlungen des Dachverbands Osteologie

Ulrich Siering: Nachdem unter TOP 2 stärker die methodischen Aspekte angesprochen wurden, geht es bei TOP 3 auch noch nicht richtig in die Inhalte hinein, sondern es bleibt auf der Ebene des Verständnisses Ihrer Leitlinie. Da muss ich zugeben, dass es uns an bestimmten Stellen schwergefallen ist, die Zusammenhänge in der Leitlinie zu erkennen. Wir haben es so verstanden, dass sich im ersten Teil die wichtigen Empfehlungen der Leitlinie finden, die ja auch formal gekennzeichnet sind. Das ist ein Kriterium für unser methodisches Vorgehen, das wir auch in unserem Berichtsplan beschrieben haben, dass wir gesagt haben, wir beziehen uns auf die formal gekennzeichneten Leitlinienempfehlungen. Die haben wir vor allem im ersten Teil identifiziert.

Zum Teil sind die Empfehlungen im ersten Teil mit einem Empfehlungsgrad versehen, den wir brauchen, um damit weiterarbeiten zu können, aber es gibt auch Empfehlungen, zu denen kein Empfehlungsgrad angegeben ist. Uns ist es schwergefallen, in der Langfassung eine Zuordnung vornehmen zu können. Es scheint so zu sein, dass vorne bei den Empfehlungen auf ein Kapitel „Allgemein“ im Hintergrund verwiesen wird. Dort findet man dann zum Teil in einem Unterkapitel einen entsprechenden Punkt. Und in diesem Hintergrundkapitel wird dann zum Teil wiederum auf ein anderes Kapitel in der Langfassung verwiesen. Und in diesem finden sich dann Evidenzaussagen, die mit einem entsprechenden GoR versehen sind, und es finden sich Zitate mit dem Oxford-Evidenzschema. Uns ist es aber tatsächlich schwergefallen, eine für den Leser eindeutige Zuordnung vornehmen zu können. Sie haben sich wirklich sehr viel Mühe gemacht und versucht, in Ihrer Stellungnahme eine entsprechende Zuordnung vorzunehmen, indem Sie aufgeschrieben haben, in welchem Hintergrundteil man Texte dazu findet und welche GoR oder LoE Sie dort für relevant erachten. Wir haben wirklich sorgfältig versucht, das nachzuvollziehen, aber auch hier hatten wir tatsächlich Schwierigkeiten, das zu verstehen. Deswegen unsere Frage: Gibt es ein Vorgehen, das es einem ermöglicht, uneindeutig nachzuvollziehen, welche Passagen aus der Langfassung sich auf welche Passagen in der von Ihnen genannten Kurzfassung beziehen?

Alexander Defèr: Da kommen wir zu dem ganz grundsätzlichen Problem. Die Leitlinie ist eigentlich die Langfassung. Die Langfassung ist die Leitlinie. Das, was Sie als den vorderen Teil bezeichnen, ist tatsächlich eine verknappte Zusammenfassung für den praktisch tätigen Arzt, was dann noch einmal in der Kitteltaschenversion verkürzt wird. Das heißt, wenn ich mit der Leitlinie arbeite und erkennen will, welche Dinge gemeint sind, muss ich eigentlich nur die Langfassung lesen. Die ist die entscheidende Größe, um zu erkennen, warum zu welchen Dingen welche Empfehlung gegeben wird. Wenn man die Kurzfassung außen vor lässt und nur die Langfassung beginnend auf Seite 18 mit der Definition der Osteoporose liest, dann kommt man besser zurecht. Für die praktische Anwendung ist die Kurzfassung ein Extrakt für den Arzt. Das ist das grundsätzliche Problem, das wir jetzt hier diskutieren und vielleicht auch miteinander haben, dass es eben nicht so ist, dass das Wesen der Leitlinie die Kurzfassung ist und hinten dran ein Erklärungsteil, sondern es gibt eine Leitlinie DVO, und

die ist in der Langfassung beschrieben. Ein Abstract dazu ist die Kurzfassung, und für die tägliche klinische Praxis gibt es auf zwei DIN-A4-Seiten die Kitteltaschenversion, weil es ganz klar so ist, dass natürlich der Anwender in der Praxis eine kurze klare Empfehlung haben muss, was er bei einem Patienten tun muss, der ohne adäquates Trauma eine Wirbelkörperfraktur hat, welche diagnostischen Schritte sinnvoll sind. Das ist sozusagen die Handlungsempfehlung. Wenn ich aber wissen will, was die Leitlinie des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose ist, dann beginnt die ab Seite 18 bis zur Seite 265. Wie methodisch vorgegangen wurde, ist in dem Methodenreport beschrieben. Das ist genauso konsistent in der Leitlinie 2009, 2006 und auch schon 2003. Das ist wahrscheinlich das Hauptproblem, das wir jetzt hier miteinander haben, dass Sie die Leitlinie an sich sozusagen für unsere Begriffe falsch bewertet haben, dass die Langfassung eine Erklärung für die Kurzfassung ist, sondern es ist genau andersherum, eigentlich ist die Leitlinie die Langfassung, und die anderen Dinge sind eine Extraktion zum einfacheren Verständnis.

Ulrich Siering: Wenn ich mir die Anforderungen an Leitlinien angucke, dann finde ich dort auch immer die Anforderung, es sollen in einer Leitlinie klar identifizierte Handlungsempfehlungen gemacht werden, und diese Handlungsempfehlungen sollen für den Leser, wenn er Interesse daran hat, nachvollziehbar begründet werden, idealerweise in so einem Schichtensystem, also man hat die Empfehlungen, wenn einen nur die Empfehlungen interessiert, man hat einen Begleittext dazu, wo vielleicht die Evidenz noch einmal zusammengefasst wurde und die Rationale für die Empfehlung dargelegt wird. Vielleicht gibt es dann auch noch Anhänge mit Evidenztabelle, wo ich sehen kann, wie das mit der Literatur aussieht. Wenn Sie sagen, dass sich die Leitlinien im Wesentlichen in der Langfassung befinden, dann habe ich als Leser das Problem, dass ich die Empfehlungen nicht finde. Manchmal habe ich das Gefühl, es ist kein inhaltliches, sondern ein Darstellungsproblem. Es fällt mir schwer, in der Langfassung Ihre konkreten Handlungsempfehlungen zu identifizieren. Wenn wir den Bericht erstellen, haben wir auch den Auftrag, relevante Empfehlungen zu identifizieren und zusammenzufassen. Da sind wir als Berichtsteller auf Ihre Hilfestellung angewiesen. Wir wissen nicht, was Sie empfehlen, sondern wir müssen das aus dem Dokument klar schließen können, was Ihre Empfehlungen sind, weil wir auch mit diesen Empfehlungen weiterarbeiten. Eine konkrete Frage: Kann ich in der Langfassung ganz konkret Ihre Empfehlungen identifizieren, anhand welcher Kriterien?

Andreas Kurth: Ja, kann man, aber sie gehen, wie Sie auch sagten, in der Darstellung tatsächlich unter. Ich glaube, die Darstellungsweise ist tatsächlich das Problem, wie man es heute, 2014, 2015, machen würde. Wir haben im letzten Jahr lernen dürfen, dass es gewisse Diskrepanzen im Rahmen der Darstellung gibt. Und natürlich das Stufenmodell müssen wir noch klarer darstellen und herüberbringen. Das ist uns auch bewusst. Das wissen wir auch. Es ist klar, dass in der Langfassung alles steht, aber es ist schwierig, das aus der Langfassung herauszuholen. Deswegen gibt es die Kurzfassung und die Ganzkurzfassung. Aber ich gebe Ihnen Recht, wenn man es digital machen würde, wäre es schwierig, es nachzuvollziehen. Das ist ein Darstellungsproblem. Da gebe ich Ihnen Recht. Das wissen wir auch. Das haben

wir auch nach Abschluss der letzten Leitlinie als Kritik wiederbekommen. Wir arbeiten jetzt daran, das besser darzustellen.

Alexander Defèr: Das ist ein Problem. Dafür, dass es klar ersichtlich wird, gibt es eben die Kurzfassung, die ja in der Handlungsempfehlung, Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle ganz klar strukturiert ist. Das ist ein Extrakt aus der Langfassung für den Leser. Deswegen haben wir darauf verwiesen, dass man eben Lang- und Kurzfassung nicht getrennt betrachten kann, sondern nur als gemeinsame Publikation. Das ist ganz einfach so. Wenn wir den Vorbericht lesen, den Sie dazu verfasst haben, dann sind wir mit der Grundaussage - das haben wir auch zum Ausdruck gebracht -, dass ein DMP Osteoporose sinnvoll ist, ganz einverstanden, aber wir sind natürlich als diejenigen, die sich seit 1996 intensiv mit diesem Thema beschäftigen, daran interessiert, dass auch die DVO-Leitlinie in dieser Synopse der Leitlinien einen entsprechenden Platz erhält. Wir sind nicht damit einverstanden, wenn letztendlich nur die Kurzfassung betrachtet wird, sondern wir wollen das als Gesamtpublikation sehen. Wenn Sie fragen, wo man in der Langfassung die Handlungsempfehlungen findet, dann kann ich Ihnen ganz klar sagen: Das ist alles in der Kurzfassung zusammengefasst. Wenn Sie dann sagen, dort fehlt Ihnen die wissenschaftliche Evidenz, dann muss man sagen: Dann ist das eben dort nicht noch einmal von hinten übernommen worden. - Das ist eine methodische Geschichte. Das muss man so sehen. Aber definitiv steht zu jeder Empfehlung, die vorne in der Kurzfassung ist, hinten eine entsprechende Evidenz. Das ist der Punkt.

Moderator Jürgen Windeler: Wir haben hier heute und auch sonst an keiner Stelle moniert, dass in der Kurzfassung nicht die Evidenz steht. Das ist hier nicht das Thema.

Ich muss gestehen, dass ich ein bisschen verwirrt bin. Ihre Kritik in der ersten Stunde ging in die Richtung, wir sollen die Kurzfassung nicht so ernstnehmen, das steht alles in der Langfassung. Sie haben immer wieder gesagt, auf Seite 18 fängt die Leitlinie an. Jetzt habe ich gerade gehört, es ist vielleicht wirklich so, dass in dem Haupttext die Empfehlungen nicht gut erkennbar sind. Dann sagen Sie, die Empfehlungen stehen ja in der Kurzfassung. Das bedeutet doch nichts anderes, als dass wir, wenn wir Empfehlungen suchen, und das tun wir - das hat Herr Siering auch gesagt -, uns auf die Kurzfassung stürzen. Selbstverständlich interessieren wir uns dafür, ob diese Empfehlungen in der Kurzfassung durch Evidenz unterstützt sind. Dazu gucken wir in die Langfassung. Da haben wir, wenn ich es richtig verstehe, nicht so ernste Probleme. Das macht schon Sinn, ist nachvollziehbar. Nach den Tagesordnungspunkten 2 und 3 habe ich den Eindruck, dass sich Ihre Kritik daran, dass wir uns auf die Empfehlungen aus der Kurzfassung stürzen und stützen, relativiert, um es vorsichtig zu sagen, denn wir können gar nichts anderes machen als genau das.

Andreas Kurth: Wenn wir über die Empfehlungen reden, gebe ich Ihnen recht. Die Begründung für die Empfehlung steht natürlich hinten. Das ist genau das Thema, um das wir immer herumdiskutieren. Das ist einfach der Punkt. Natürlich machen wir am Ende einer Leitlinie für den Praktiker eine Kurzfassung. Das ist einfach so. Die müssen es eben

kurzgefasst haben. Wenn man in die Tiefe möchte, kann man es nachlesen. Aber ich gebe Ihnen insofern recht, als dass es manchmal schwierig ist, das genauso herauszuarbeiten, obwohl alles drinsteht. Die Systematik ist vielleicht nicht ganz geschickt, aber noch einmal: Daran arbeiten wir. Das wissen wir. Da haben wir schon entsprechend Hilfe, um das für die Leitlinie 2017 ein bisschen besser aufzuarbeiten, die kommen wird.

Alexander Defèr: Unsere Kritik bezieht sich lediglich darauf, dass Sie sagen, dort sind Handlungsempfehlungen gegeben, aber die stützen sich auf keine Evidenz. Wenn ich den Vorbericht lese, dann steht dort jedes Mal: DVO-Leitlinie, Empfehlung soundso, keine Evidenz, kein Empfehlungsgrad. Das steht ganz explizit in den extrahierten Tabellen und auch im Fließtext. Das ist ganz einfach nicht so. Das wollten wir ganz einfach klären. Ansonsten haben wir kein Problem.

Moderator Jürgen Windeler: Dann können wir diesen Punkt verlassen und als diskutiert und geordnet einsortieren.

Wir kommen zu

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Bestimmung des Trabecular Bone Score (TBS)

Ulrich Siering: Hier gibt es eine Frage an Medimaps. Sie hatten angemerkt, dass es Literatur gibt, die zeigt, dass es auf jeden Fall eine Assoziation gibt zwischen dem TBS und dem Frakturrisiko. Es ist uns aufgefallen, dass dieses Thema in Leitlinien so gut wie gar nicht angesprochen wird.

Andreas Kurth: In unserer Leitlinie oder allgemein?

Ulrich Siering: In Ihrer Leitlinie wird das angesprochen, aber dort hat es nicht so einen zentralen Stellenwert. Wir haben beispielsweise auch in die aktuelle SIGN-Leitlinie geguckt. Dort wird dieses Thema nach unserer Prüfung überhaupt nicht angesprochen. Wozu uns jetzt Ihre Einschätzung interessiert, ist die Frage: Gibt es Literatur dazu, die zeigt, welche konkreten therapeutischen Konsequenzen aus dem TBS gezogen werden, bzw. Studien, die zeigen können, dass durch die Bestimmung des TBS möglicherweise patientenrelevante Endpunkte positiv mit beeinflusst wurden? In den Unterlagen, die Sie uns zur Verfügung gestellt haben, konnten wir diesbezüglich keine Informationen finden.

Marie-Emilie Mathieu: Ich übersetze die Frage eben für Herrn Winzenrieth.

Ist es okay, wenn die Antwort auf Englisch gegeben wird, oder soll ich übersetzen?

Moderator Jürgen Windeler: Es wäre gut, wenn Sie das übersetzen könnten, denn der Protokollant wird auf Deutsch protokollieren müssen.

Marie-Emilie Mathieu: Das kann ich gerne machen.

Für eine therapeutische Behandlung haben wir nicht genug Daten, um zu sagen, dass mit TBS eine solche oder eine andere Behandlung erfolgen soll. Wir haben aber die Literatur, um zu zeigen, dass TBS ein erhöhtes Frakturrisiko zeigen kann, und zwar in Ergänzung zu BMD. Wenn sich Patienten in der normalen BMD oder Osteopenie-BMD-Zone befinden, kann man nicht wissen, ob ein Frakturrisiko besteht, das mit TBS gezeigt werden kann.

In der DVO-Leitlinie wird auch gezeigt, dass sich mit TBS die Entscheidung für Patienten, die sich oberhalb oder unterhalb der Therapieschwelle befinden, ändern kann. Das heißt, Patienten können mit TBS nicht mehr behandelt werden oder nur eine prophylaktische Behandlung bekommen. Im Gegenteil: Die Patienten können sich schnell oberhalb oder unterhalb der Therapieschwelle befinden. Was wir in der Literatur haben, wir haben ein TBS-FRAX-Modell entwickelt, also FRAX mit TBS angepasst sein kann, und dass gezeigt wird, dass sich Patienten, die sich in der Nähe der Therapieschwelle befinden, ändern kann.

Ich weiß nicht, ob ich die Frage gut beantwortet habe.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, Sie haben die Frage gut beantwortet, besonders mit dem ersten Teil. Die Frage war ja, ob es Studiendaten gibt, die zeigen, dass die Anwendung des TBS Auswirkungen auf die Therapie hat, und zwar dahin gehend, dass die Patienten irgendwie davon profitieren. Die Antwort war nein, gibt es nicht, noch nicht. Das habe ich jetzt jedenfalls so verstanden. Es gibt die Daten, die wir kennen, die Sie in der Stellungnahme auch eingereicht haben, aber diese Daten, die es nach unserer Vorstellung geben sollte, um sich in diese Richtung unsererseits zum Stellenwert von TBS zu äußern, scheint es noch nicht zu geben.

Marie-Emilie Mathieu: Ja.

Andreas Kurth: Wir bearbeiten ja immer im DVO ein Risikomodell für das Case-Finding, also welcher Fall therapiebedürftig ist. Und dazu stellt das TBS zumindest nach der gegenwärtigen Literatur - das wurde ja auch gerade dargestellt - einen Risikofaktor dar. Das heißt, TBS alleine wird nicht behandelt, sondern in der Zusammenschau, bei verschiedenen Risikofaktoren hat TBS eine gewisse Wichtigkeit bekommen, die wir in den Leitlinien entsprechend bewertet haben, auch wenn sie in anderen Ländern noch nicht bewertet wurden. Ich glaube, das liegt einfach auch an den Zyklen der Neuerstellung. Man muss es - aber das wissen Sie auch - als einzelnen Risikofaktor darstellen. Dafür haben wir, glaube ich, mittlerweile genug Evidenz. Genauso haben wir es auch in der Leitlinie bewertet. Dass man jetzt sagt, schlechtes TBS, dann Therapie X, Y, ich glaube, das wird auch in Zukunft nicht so sein, sondern es wird immer nur ein Teilrisikofaktor für das Gesamtbild des Patienten darstellen.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. Das ist klar. Die Frage ist natürlich nicht, ob TBS alleine sozusagen ein Therapieindikator sein kann, sondern die Frage ist, ob TBS zusätzlich zu dem, was man jetzt schon hat, in der Lage ist, die Therapie neu zu steuern. Dass es

möglicherweise dazu in der Lage ist, glaube ich auch, aber ob das für die Patienten gut ist, wäre die entscheidende Frage. Dafür scheint es nach dem, was ich jetzt höre, noch keine Daten zu geben.

Alexander Defèr: Es gibt, um das transparent zu machen, schon Daten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die haben eine hohe Knochendichte in der DXA-Messung, höher als das Kollektiv, aber eine schlechtere Knochenqualität und mehr Frakturen. Das hat natürlich verschiedene Ursachen. Bei den Patienten ist TBS durchaus hilfreich im Rahmen der Diagnostik. Wir sehen TBS hier immer im Kontext der Diagnostik, dass wir dort die Problematik Knochendichte noch einmal untersetzen können mit einem zusätzlichen Modul.

Marie-Emilie Mathieu: Danke. Das wollte ich sagen. Das gilt auch für Patienten, die in einer Glukokortikoid-Behandlung sind. Da hat sich gezeigt, dass die BMD das Frakturrisiko schlecht bewerten kann und dass das mit TBS gut bewertet werden kann. Also in beiden Fällen, Diabetes mellitus und Glukokortikoid.

Moderator Jürgen Windeler: Dann haben wir – Herrn Siering habe ich bereits gefragt – unseren Informationsbedarf gestillt.

Ich rufe auf:

4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verlaufskontrolle unter Medikamentengabe und während Therapiepausen

Ulrich Siering: Dieser Tagesordnungspunkt bezieht sich auf die beiden Stellungnahmen von der Deutschen Rheuma-Liga und von MSD. Da geht es insbesondere um Verlaufskontrollen bzw. das Reassessment des Frakturrisikos bei Therapiepausen. Da hatten Sie mit unterschiedlichen Schwerpunkten darauf hingewiesen, dass das wichtige Punkte seien, dass aber gleichzeitig die Evidenzlage zu diesen Fragestellungen noch nicht abschließend geklärt sei. Das spiegelt sich, vermute ich, auch wider. Das war auch eine Intention von Leitliniengruppen, weswegen Sie Empfehlungen dazu häufig gerade nicht mit einem starken Empfehlungsgrad hinterlegen, sondern eher mit nicht starken Empfehlungsgraden. Wir hatten uns hierzu noch einmal aktuell die SIGN-Leitlinie angeschaut. Auch die äußert sich dazu. Aber auch dort finden sich diesbezüglich keine starken Empfehlungen. Unsere Frage an Sie geht in die Richtung: Können Sie abschätzen, ob es in absehbarer Zeit überzeugendere, zuverlässigere Ergebnisse sind, sodass es in diesem Bereich tatsächlich zu einer Klärung dieser Fragestellung kommt? Was können Sie dazu noch beitragen?

Jürgen Clausen: Sie haben es perfekt zusammengefasst. Genauso sehen wir das. Der Punkt ist: Ich habe ja die EDGE-Studie in der Stellungnahme erwähnt. Die läuft bereits seit einem Jahr. Drei Jahre soll sie insgesamt laufen und ungefähr 10 000 Patienten einschließen. Auf den nächsten Konferenzen hört man vielleicht schon Zwischenergebnisse, Tendenzen vor Ablauf der drei Jahre. Mein abschließender Satz war ja, dass eben die DMP-Relevanz engmaschig verfolgt werden soll auf Basis dieser großen Studie.

Wir wissen selber nicht, wie es im Moment ist, ob es in einer Therapiepause einen Sinn ergibt, Sinn im Sinne von evidenzbasierten Ergebnissen, die Marker zu überprüfen. Für uns ist es aus Patientensicht so: Erstens. Als Patientenvertretung raten wir den Patienten, ihre Werte zu überprüfen. Wenn sie dann Probleme bekommen, weil das nicht abgerechnet werden kann, ist das für uns schlecht. Zweitens sind wir der Auffassung, so lange es unklar ist, ob es Sinn ergibt, in einer Therapiepause die Werte zu verfolgen oder nicht, sollten sie verfolgt werden. Wenn sich am Ende herausstellt, dass es keinen Sinn ergibt, das zu tun, dann kann man es natürlich weglassen. Aber solange das noch nicht klar ist, sollte man es drin lassen.

Moderator Jürgen Windeler: Ihre Einschätzung, ob man etwas machen sollte, wenn es unklar ist, oder es eher nicht machen sollte, vertiefen wir im Moment nicht, weil das nicht Thema dieser Erörterung ist.

Hintergrund unserer beiden Fragen zu TOP 4 und 5 ist, dass wir - das habe ich schon am Anfang gesagt - uns primär Leitlinien angucken und Empfehlungen extrahieren, aber uns natürlich nicht verschließen vor überzeugenden neuen Erkenntnissen, die so überzeugend sind, dass sie absehbar in Leitlinien einfließen werden, aber im Moment noch nicht sind. Ihre Antwort habe ich jetzt so verstanden: So ist der Stand im Moment noch nicht. Es kann sein, dass das so kommt. - Insofern ist der Hinweis, das sorgfältig zu beobachten, sicherlich richtig, aber im Moment ist nichts absehbar, was sich quasi in näherer Zukunft und innerhalb der nächsten Wochen und Monaten in Leitlinien abbilden wird.

Jürgen Clausen: Das ist korrekt. Genauso sehen wir das. Aber wir wollten eben auf diese große Studie hinweisen. Wir haben ja auch nur geschrieben: Relevanz soll überprüft werden.

Thomas Bartmus: Ich möchte mich zu diesen beiden Punkten der Verlaufskontrolle auch gerne äußern. Für uns spielen zwei Aspekte eine wichtige Rolle, zum einen die Überprüfung der Adhärenz und auch der Verträglichkeit, vor allem von Goldstein und der Bisphosphonaten im Laufe einer Therapie. Punkt 2 ist sozusagen das Reassessment bei Patienten, die schon einmal eine Therapie bekommen haben, wo wir ja nicht so genau wissen, was eine gute Exit-Strategie ist, um eine Therapie zu beenden. Auch dazu gibt es Evidenz.

Ich komme zunächst zu Punkt 1. Wir befinden uns nun einmal in der unglücklichen Situation, dass nicht alles, was publiziert ist, schon Eingang in Leitlinien gefunden hat. Das ist also alles schnelllebig. Trotzdem glaube ich, dass es gerade zu Bisphosphonaten schon gute Studien gibt, die belegen, dass eine eingeschränkte Adhärenz mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht. Diese Literatur haben wir mitgeschickt. Vielleicht ist es hier wie mit anderen Punkten, dass die Ableitung, die Conclusio, der Empfehlungsgrad in den Leitlinien nicht so gut abgebildet ist, weil auch da noch eine Entwicklung stattfinden muss. Trotzdem würde ich es aber nicht bestreiten, dass es wichtig ist, genau das zu evaluieren wie bei jeder anderen Therapie auch. Deshalb ist das ein wichtiger Punkt, das auch mit zu berücksichtigen, um zu

sagen, ob man vielleicht eine Therapie ändern muss aufgrund der Compliance, Adhärenz, Persistenz oder auch aufgrund nichttolerabler Nebenwirkungen.

Punkt 2 ist, dass wir ...

Moderator Jürgen Windeler: Ich bitte, Punkt 2 kurz zurückstellen.

Da wir ja die Leitlinienautoren und -verantwortlichen hier haben, würde mich natürlich interessieren, wenn Herr Bartmus sagt, das muss und wird auch demnächst oder könnte sich demnächst in Leitlinien abbilden - so habe ich ihn verstanden -, ob Sie das auch so sehen.

Andreas Kurth: Ja, das sehe ich so, weil wir natürlich irgendwann immer ein Literaturstopp machen. Das ist auch im Methodenreport so beschrieben. Wir arbeiten jetzt an der neuen Leitlinie 2017. Das wird genauso sein. Dazu wird es auch wieder eine Deadline für die Literatur geben. Was bis dahin vorhanden ist, wird entsprechend eingearbeitet werden. Da wird etwas kommen. Wir haben auch, zumindest in der deutschen Leitlinie, immer die Option, noch eine Akutaktualisierung zu machen, wenn wirklich Groundbreaking-Informationen herauskommen, sodass wir auch kurzfristig reagieren können. Das ist aber in den Fällen bisher nicht der Fall gewesen. Aber wenn die Literatur da ist – ich denke, die Deadline wird etwa 30. September 2016 sein; so würde ich das im Moment einschätzen –, dann wird das natürlich entsprechend eingearbeitet werden, keine Frage.

Moderator Jürgen Windeler: Um den Begriff aufzugreifen: Groundbreaking ist im Moment nicht?

Andreas Kurth: Nein.

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Zweiter Punkt.

Thomas Bartmus: Noch eine Ergänzung dazu: Vielleicht ist der Bogen hier noch nicht so stringent geschlagen, denn die Literatur, dass sozusagen die Beeinträchtigung der Adhärenz mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht, ist ja bekannt, ist in Kohortenstudien, Registerstudien, Auswertungen von Routinedaten älterer Natur, also durchaus im Scope der Leitlinien, gut beschrieben. Aber das zieht sich nicht so stringent durch. Das Problem haben wir öfters beobachtet, inwieweit Evidenz, die da ist, wirklich in Handlungsempfehlungen umgesetzt wird. Insofern glaube ich, diese Evidenz ist da und sollte auch berücksichtigt werden, was das Therapiemonitoring angeht.

Andreas Kurth: Ich möchte kurz darauf antworten: Ja, korrekt, wir haben Evidenz, aber man muss natürlich ganz klar sagen: Auch die Leitlinie steht immer zu einer öffentlichen Diskussion. Zu diesem Thema ist nie wirklich etwas hereingekommen. Das muss man auch ganz klar sagen. Es ist also nicht so, dass das sozusagen eine geschlossene Umgebung ist und

wir das nicht machen, aber dazu ist bisher nichts hereingekommen. Wir stellen uns dem natürlich. Wenn härtere, neuere Evidenz da ist, wird die eingearbeitet werden, keine Frage.

Thomas Bartmus: Das war der erste Punkt.

Jetzt würde ich gerne mit dem zweiten Punkt weitermachen. Da geht es sozusagen um die Neubeurteilung des Frakturrisikos für Patienten, bei denen eine Therapie stattgefunden hat, die aber dann, was ja auch Zulassungsbehörden oder auch Leitlinien sagen, gegebenenfalls von einer Therapie sozusagen abgesetzt werden aufgrund von Risikofaktoren, die sich gezeigt haben, wie Kieferosteonekrosen und andere Sachen, atypische Femurfrakturen. Nicht für jeden Patienten ist es gut, für immer und ewig weiter zu therapieren. Das heißt, es ist, glaube ich, gut, diese Exit-Strategie zu haben. Auf der anderen Seite ist es dann aber auch wichtig, zu schauen, wann man gegebenenfalls solche Patienten wieder einer Therapie zuführt. Auch hier ist es so - das hatte ich mitgeschickt mit der Literatur -, dass leider neuere Übersichtsarbeiten sozusagen publiziert wurden, nachdem die Recherche für die Leitliniensynopse stattgefunden hatte. Auch wenn hier, wie vom Kollegen erwähnt wurde, große Studien noch im Gange sind, wird durchaus einmal von der Taskforce, von der ASBMR, also die amerikanische Gesellschaft für Knochengesundheit, und auch in dem anderen Übersichtsartikel beschrieben, dass diese Patienten aufgrund der klinischen Beurteilungen, einer DXA-Messung und auch der Risikoscores schon gescreent werden sollten, weil sie nach wie vor ein erhöhtes Frakturrisiko haben können. Das geht teilweise auch aus der Primärliteratur hervor, wo durchaus beschrieben ist, dass zum Beispiel die Patienten, die eine Therapie abgesetzt haben und dann sozusagen Drug (akustisch unverständlich) das machen, bei erniedrigter Knochenmasse, an verschiedenen Orten gemessen, ein erhöhtes Risiko für neue rezurrenente inzidente Frakturen haben. Ich glaube, gerade hier ist es wichtig, auch hier weiter zu denken für die Patienten, ob man sie noch einmal auf eine neue Therapie setzen muss, wenn sie ein entsprechend hohes Risiko haben. Dementsprechend werden wir es befürworten, wenn darüber nachgedacht wird, dass dieser Versorgungsaspekt, dass Patienten nach einer Therapie reevaluiert werden, Eingang in ein DMP Osteoporose findet.

Moderator Jürgen Windeler: Auch bei dem Punkt habe ich ein bisschen den Eindruck, dass sich Ihr Hinweis eigentlich eher an die Leitlinienautoren richtet. Deswegen möchte ich jetzt nicht noch einmal die gleiche Frage stellen wie eben. Ist es etwas, wo wir – wir reden ja jetzt über diesen konkreten Bericht und den Bericht, den wir in den nächsten Wochen und Monaten fertigstellen – in den nächsten Wochen und Monaten Änderungen erwarten können, weil es sich um so wegweisende, bahnbrechende Ergebnisse handelt, dass eine Aktualisierung passieren muss?

Andreas Kurth: Zumindest in der deutschen Leitlinie von 2014 steht das genauso drin, wie Sie das gerade beschrieben haben. Das heißt, wenn eine Pause gemacht werden sollte - dafür gibt es Gründe -, müssen die Patienten engmaschig evaluiert werden. Und es gibt dann, aber dann eben keine so harte Evidenz, natürlich auch wieder Strategien, um die Patienten wieder

auf eine aktive Medikation zu setzen. Das steht drin und wird hoffentlich dann mit neuerer Literatur zu verfeinern sein, keine Frage.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen zu TOP 5? - Das sehe ich nicht.

Dann kommen wir zum

4.3.7 Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes

Hier besteht die Gelegenheit, Themen, die in den ersten fünf Punkten nicht oder doch angesprochen worden sind, zu behandeln.

Alexander Defèr: Ich möchte noch einmal ganz explizit auf die Bewertungen im Vorbericht Domäne 6 „Redaktionelle Unabhängigkeit“ eingehen, und zwar rein nach dem, was dort steht. Da steht bei „DVO-Leitlinie“ in Klammern 10,5 und ein hochgestelltes kleines d ex aequo zu dem, was für die australische Leitlinie bewährt wird. Und es steht dort, d bezeichnet den höchsten standardisierten Domänenwert. Der Domänenwert bei der DVO-Leitlinie ist 9 % und bei der australischen Leitlinie 79 %. Ist das ein Schreibfehler?

Ulrich Siering: Wir haben sehr umfassende Qualitätssicherungsmaßnahmen, aber da ist tatsächlich eine Zahl verloren gegangen. Das wird auf jeden Fall im Abschlussbericht korrekt dargestellt werden.

Moderator Jürgen Windeler: Können Sie uns verraten, welche Zahl verloren gegangen ist?

Ulrich Siering: Die sieben.

Hans Pistner: Wir hatten uns ja gemeldet, als wir den Vorbericht gelesen haben. Wir haben das so verstanden, dass ein DMP-Programm für Osteoporose als Volkskrankheit erstellt werden soll und Sie hier die Vorarbeiten machen. Wir haben uns das intensiv durchgelesen und fanden, dass unsere S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen“ darin nicht aufgeführt war. Ich denke, es ist Konsens, dass solche Antiresorptiva eine große Berechtigung und einen großen Nutzen haben. Man muss aber, wie so oft im Leben und speziell in der Medizin, die Risiken mit einbinden und danach streben, diese Risiken zu minimieren. Deswegen haben wir uns im November gemeldet und darum gebeten, dass unsere Leitlinie mit aufgenommen wird. Denn wenn man sieht, dass 30 % der Bevölkerung an Osteoporose leiden oder im Laufe ihres Lebens irgendwann einmal daran leiden, dann ist auch eine kleine Prävalenz von bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrose bei einer so großen Population ein relevantes Risiko. Das gilt für die primäre Osteoporose. Bei der sekundären Osteoporose, bei der therapieindizierten Osteoporose, kommen wir schon in den einstelligen Prozentbereich. Aus diesem Grund müsste nach unserer Auffassung - das ist unsere Bitte - diese Leitlinie mit aufgenommen werden.

Ulrich Siering: Zu Ihrer allerersten Bemerkung: Es ist nach meiner Kenntnis beim G-BA nicht ausgemachte Sache, dass es tatsächlich ein entsprechendes DMP geben wird, sondern der G-BA prüft unter anderem auf Basis unserer Berichte, ob tatsächlich ein DMP erstellt wird. Es gibt ja mehrere Themen, die aktuell in der Bearbeitung sind. Fünf Themen sind in der Bearbeitung. Ob es tatsächlich fünf neue DMPs geben wird, das ist noch gar nicht ausgemacht. Diese Entscheidung wird auch nicht hier im Haus gefällt, sondern die wird in Berlin gefällt. Das dazu.

Wir haben im methodischen Teil unseres Berichts Kriterien definiert, die Leitlinien erfüllen müssen, um in diesem Bericht eingeschlossen zu werden. Wir danken Ihnen für Ihren Hinweis auf Ihre Leitlinie. Wir werden auf jeden Fall sorgfältig prüfen, inwieweit die von Ihnen genannte Leitlinie tatsächlich die Kriterien erfüllt und entsprechend berücksichtigt werden kann.

Andreas Kurth: Wir haben die Leitlinie natürlich im Rahmen der Nebenwirkungsdarstellung überprüft, waren zum Teil mit daran beteiligt und zitieren diese Leitlinie auch in unseren Leitlinien, wenn es um dieses Thema geht. Etwas Besseres gibt es im Moment nicht. Insofern haben wir uns darauf zurückgezogen und das gar nicht mehr selbst bewertet, was ja auch eine unserer Aufgaben gewesen wäre.

Hans Pistner: Vielen Dank für die Unterstützung, Herr Kurth. - Ich denke, dass es momentan weltweit keine bessere Leitlinie bezüglich Antiresorptiva, Medikamente gegen Osteoporose gibt. Daher meine ich, die gehört schon unbedingt mit hinein. Ich weiß nicht, was ich sonst noch als Argumentation sagen soll. Ich wünsche mir ein klares Signal von Ihnen, Herr Windeler und Herr Siering.

Moderator Jürgen Windeler: Das Signal kann ich Ihnen nicht geben, weil ich die unmittelbare Arbeit nicht kenne. Was ich Ihnen signalisieren kann, ist, dass für jeden, glaube ich, nachvollziehbar ist, dass das Thema wichtig ist, dass der Häufigkeitsaspekt - das kann man auch zugestehen - bei dem relativ seltenen Ereignis in der Menge relevant ist, dass auch die Osteologen die Nebenwirkungen und die Thematik des Managements offenbar als relevant ansehen, sodass sich in letzter Konsequenz die wesentliche Frage stellt, ob die Leitlinie auf der Basis unserer Methodik - wir wenden natürlich für alle Leitlinien die gleiche Methodik an - eingeschlossen werden kann. Das hat unter Umständen nichts mit der Relevanz des Themas zu tun, sondern mit den Eckpunkten der Leitlinie. Diese Prüfung ist noch nicht abgeschlossen. Insofern kann ich Ihnen das Signal geben: Wir finden das Thema relevant. Wenn die Leitlinie den methodischen Anforderungen entspricht, dann würden wir sie einschließen, wenn nicht, können wir das nicht. Das Ergebnis kann ich aber nicht vorwegnehmen.

Hans Pistner: Ich darf noch einmal feststellen: Es handelt sich um eine S3-Leitlinie, die von der AWMF so akzeptiert und publiziert ist. Deswegen frage ich mich, weshalb die Qualität hier noch einmal diskutiert werden muss. Sie liegt ja spätestens seit dem 26. November

prinzipiell vor. Ich akzeptiere das jetzt erst einmal so. Wann ist denn etwa mit einer Information dazu zu rechnen?

Moderator Jürgen Windeler: Kann jemand von den unmittelbar am Projekt Beteiligten dazu etwas sagen? - Üblicherweise ist es so, dass wir nach dem Vorbericht und nach dem Stellungnahmeverfahren einen Abschlussbericht machen und diesen Abschlussbericht publizieren. Das ist dann der Zeitpunkt, wo klar ist, was wir berücksichtigt haben und was nicht. Der Abschlussbericht wird etwa im April, also in wenigen Monaten, vorliegen.

Zu der Frage S3: Eine S3 wird von uns erstens wertgeschätzt, zweitens aber - Sie haben das beim ersten Tagesordnungspunkt gesehen. Wir machen eben eine ergänzende Bewertung, vielleicht auch eine etwas weitergehende Bewertung der Leitlinien mit dem AGREE-Instrument. Es kann natürlich sein, dass die S3-Leitlinie bestimmte Aspekte nicht thematisiert, die wir aufgrund des AGREE-Instruments eigentlich thematisieren müssten.

Aber noch einmal: Ich will mich in die methodische Bewertung nicht einbringen. Dass das Thema relevant ist, dafür können Sie im Moment nicht mehr machen, um uns davon zu überzeugen.

Thomas Bartmus: Wir haben neben den zwei Punkten zur Verlaufskontrolle noch einen weiteren Punkt identifiziert, nämlich die Nutzen/Risiko-Abwägung vor Initiierung einer Therapie, wo wir uns auch wünschen würden, dass das in den Abschlussbericht bezüglich der DMP-Relevanz mit einfließt.

In Ihrem Vorbericht wird unter Punkt A.3.4.4 erwähnt, dass Leitlinien diese Empfehlung durchaus treffen, dass aber aufgrund des heterogenen LoE und GoR keine abschließende Aussage dazu getroffen werden kann. Das sehen wir auch so. Auch hier glaube ich aber, dass es wieder daran liegt, dass die Wichtigkeit, dass so etwas dort niedergeschrieben ist, damit es von Ihnen auch berücksichtigt werden kann, nicht unbedingt gegeben ist und es auf der anderen Seite ganz klar ist, dass eigentlich gemäß des ärztlichen Handelns immer eine Nutzen / Risiko-Abwägung stattfinden sollte. Es gibt auch andere Punkte, die Sie als DMP-relevant erachten, zum Beispiel das Label, den Zulassungsstatus oder Kontraindikationen, was selbstredend ist, was irgendwo aber auch in der Zulassung formalisiert ist, wo man nicht wirklich von Evidenz sprechen kann, die auch mit eingehen. Auch in anderen DMPs ist es ja üblich, zum Beispiel beim DMP KHK oder Diabetes mellitus Typ 1, dass im DMP selber darauf hingewiesen wird, dass diese Nutzen / Risiko-Abwägung stattfinden soll. Da wir eigentlich über das ganze Therapiespektrum – es soll nicht eine Therapie herausgegriffen werden - hinweg immer diese Abwägung treffen sollten, würden wir es begrüßen, wenn das mit eingeht und als DMP-relevant eingestuft wird.

Moderator Jürgen Windeler: Dem Umstand, dass es heute nicht auf der Tagesordnung steht, können Sie entnehmen, dass Ihr Wunsch bei uns angekommen ist und verstanden

worden ist und sicherlich in angemessener Weise - mehr kann ich dazu im Moment nicht sagen - in dem Bericht abgebildet wird.

Gibt es weitere Punkte, die Sie ansprechen wollen?

Jürgen Clausen: Ihrem letzten Kommentar entnehme ich, dass dann auch die anderen Punkte, die in meiner Stellungnahme stehen, irgendwie berücksichtigt worden sind. Dann brauche ich darauf jetzt nicht einzugehen.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal, um noch einmal zum Anfang zurückzukommen: Wir thematisieren an dieser Stelle nur die Dinge aus den Stellungnahmen, wo uns Unklarheiten geblieben sind. Das bedeutet weder, dass wir die Dinge, die wir hier nicht thematisieren, nicht zur Kenntnis genommen haben, es bedeutet auch nicht, dass wir sie nicht in unseren Abschlussbericht aufnehmen, es bedeutet auch nicht, dass wir sie alle aufnehmen, sondern wir haben sie gelesen, werden sie prüfen und glauben, dass wir für diese Prüfung im Moment keine offenen Fragen haben. Ihre Stellungnahmen sind bei uns klar angekommen. Die Dinge, die wir hier heute thematisiert haben, sind die Dinge, die wir sozusagen für eine Prüfung noch klären wollten. Bei allen anderen Dingen können Sie davon ausgehen, dass wir sie gelesen haben, sorgfältig prüfen und gucken, inwieweit wir die in den Bericht aufnehmen.

Marie-Emilie Mathieu: Ich habe noch eine Frage an Sie, ob wir Ihnen noch weitere Literatur geben sollen, weil wir umfassende Literatur haben.

Moderator Jürgen Windeler: Ich will einerseits niemanden davon abhalten, uns Dinge zu schicken. Das ist völlig klar. Andererseits ist das schriftliche Stellungnahmeverfahren jetzt abgeschlossen. Ich möchte Ihre Energie darauf lenken wollen: Wenn es Literatur gibt, die die Frage, die wir Ihnen gestellt haben, beantwortet - dazu haben Sie sich vorhin aber ziemlich eindeutig positioniert -, dann würden wir die gerne noch aufnehmen. Aber Literatur, die noch einmal unterstreicht, dass es einen Risikozusammenhang gibt oder Ähnliches, die werden wir absehbar - das werden Sie auch aus der heutigen Diskussion entnommen haben - nicht weiter verwenden. Insofern will ich Sie nicht daran hindern, sie einzureichen, aber wir werden sie vermutlich nicht weiter berücksichtigen.

Gibt es weitere Wünsche? Zum weiteren zeitlichen Verlauf hat Herr Siering bereits etwas gesagt. Die Erstellung des Abschlussberichts dauert in der Regel nach dem Stellungnahmeverfahren und nach der mündlichen Erörterung zwei bis drei Monate, sodass Sie also realistischer Weise im April mit dem Abschlussbericht rechnen können, den wir dann an den G-BA schicken.

Noch einmal: Der Abschlussbericht ist eine Leitlinienrecherche zur Vorbereitung eines möglichen DMP Osteoporose. Es ist in der Tat so, dass der G-BA noch nicht über ein DMP Osteoporose entschieden hat. Sie wissen vermutlich auch, dass er die Themen, die er sich selber gegeben hat - dazu gehört auch Osteoporose -, erheblich in die Zukunft datiert hat, weil

ihm von der Politik andere Themen gegeben worden sind, um die er sich jetzt prioritär kümmern muss.

Andreas Kurth: Dazu eine kurze Frage: Nehmen wir an, so etwas würde kommen, kommt es in zwei, drei, vier Jahren? Das sind ja durchaus Zeiträume, die wir aus anderen Entscheidungsprozessen kennen. Inwieweit sind wir denn jetzt mit einer Leitlinie 2014 von deutschen, von der NICE-Leitlinie oder von der australischen ... Wird das dann die Grundlage sein, oder werden es die entsprechenden Updates oder die entsprechenden Erneuerungen dann sein? Das ist ja durchaus für uns relevant vor dem Hintergrund, wie wir in unserer Arbeitsgruppe weiterarbeiten.

Moderator Jürgen Windeler: Ich meine, im Kopf zu haben, dass der G-BA den Zeitpunkt 2018 genannt hat, sich mit diesen Themen weiter zu beschäftigen. Ich bin jetzt nicht ganz sicher, ob es 2017 oder 2018 war. Ich meine, es ist 2018. – Herr Siering nickt. Wenn sich der G-BA dann mit diesen Themen wieder beschäftigen wird, werden wir eine Aktualisierungsrecherche, einen Aktualisierungsbericht machen und dann auch neue Dinge, neue Leitlinien, aktualisierte Leitlinien berücksichtigen, sodass Sie jetzt also faktisch zwei Jahre Zeit haben, um noch einige Punkte, die wir heute angesprochen haben, zu optimieren, soweit das erforderlich ist.

Andreas Kurth: Das war der Hintergrund.

Moderator Jürgen Windeler: Dann sehe ich jetzt keine weiteren Wortmeldungen, keinen weiteren Diskussionsbedarf.

Ich bedanke mich sehr, dass Sie da waren. Wir haben zeitlich fast eine Punktlandung hinbekommen. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und eine gute Zeit.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Dachverband Osteologie e. V.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e. V.....	A 92
A.1.3 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.....	A 94
A.1.4 – Medimaps Group.....	A 98
A.1.5 – MSD Sharp & Dohme GmbH.....	A 101

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Dachverband Osteologie e. V.¹

Autoren:

- Kurth, Andreas

¹ Die Stellungnahme des Dachverbands Osteologie wird gestützt von folgenden Fachgesellschaften Bundesverband der Osteologen (BVOD), Deutsche Akademie der osteologischen und rheumatologischen Wissenschaften (DADORW), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologen (DGRH), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Interdisziplinäre Gesellschaft für orthopädische / unfallchirurgische und allgemeine Schmerztherapie (IGOST), Orthopädische Gesellschaft für Osteologie(OGO).



Stellungnahme zum Vorbericht:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Osteoporose (V14-03)

1. Vorbemerkung:

Der Dachverband Osteologie(DVO) vereinigt alle deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften welche auf dem Gebiet des Muskuloskelettalen Systems forschen und klinisch tätig sind.

Im DVO vertreten sind die Sektionen der für die Osteologie relevanten großen wissenschaftlichen Gesellschaften wie z. B. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie.

Des Weiteren sind vertreten wissenschaftliche Fachgesellschaften mit speziellen Forschungsgebieten und Themen in der Osteologie: Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren, Deutsche Akademie der osteologischen & rheumatol. Wissenschaften, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Dt. Menopause Gesellschaft, Dt. Osteonkologische Gesellschaft, Sektion Osteologie der Int. Gesellschaft für orthopädische und unfallchirurgische Schmerztherapie.

Zwei wissenschaftliche osteologische Mitgliedsgesellschaften repräsentieren ca. 800 in Forschung und klinisch osteologisch tätige Ärzte in Deutschland: Deutsche Gesellschaft für Osteologie und die Orthopädische Gesellschaft für Osteologie.

Seit 2010 betreibt der DVO ein nationales Osteoporoseregister. Das Register ist eine elektronische Dokumentation welche sich strikt an der Leitlinie 2014 orientiert und in Diagnostik, Therapie und Therapieerfolg die Versorgungsrealität zur Osteoporose in Deutschland erfasst. (<https://www.osteodb-services.de>)

Im Jahr 2003 wurde vom DVO erstmals eine deutschsprachige S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose erstellt und über die Deutsche Gesellschaft für Osteologie bei der AWMF eingereicht. Im Jahr 2006, 2009 und 2014 wurden diese Leitlinienempfehlungen überarbeitet.

Auf der Basis dieser S3 Leitlinie zertifiziert und rezertifiziert der DVO klinisch tätige Ärzte und vergibt das Prädikat Osteologe DVO.

Die S3-Leitlinie des DVO zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen 2014 ist Gegenstand der Bewertung im Vorbericht, eine Stellungnahme des DVO, sowie seiner Mitgliedsgesellschaften zur Bewertung dieser Leitlinie durch das IQWiG ist deshalb geboten.

Ganz grundsätzlich ist festzustellen, dass die DVO Leitlinie „Kurz und Langfassung“ eine untrennbar verbundene Publikation ist und eine abgetrennte Interpretation der Kurzfassung nicht zulässig ist.

Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien² und der im Vorbericht extrahierten relevanten Aspekte für ein DMP sowie die Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannter, relevanten Studien²

2. Votum für ein DMP Osteoporose

Der Dachverband Osteologie begrüßt die Kernaussage des Vorberichtes und unterstützt die Entwicklung eines DMP Osteoporose.

Aus unserer Sicht sind alle wesentlichen Aspekte für ein DMP mit hinreichender Evidenz belegt. Auch zur Frage Rehabilitation gibt die DVO Leitlinie 2014 eine evidenzbasierte Empfehlung, Seite 232:

„Die Leitliniengruppe empfiehlt, im Anschluss an osteoporotische Frakturen die Möglichkeiten der ambulanten oder stationären Rehabilitation zu erwägen (1-4) (**B** im Rahmen der proximalen Femurfraktur, **D** im Rahmen sonstiger akuter osteoporotischer Frakturen oder chronischer Schmerzsyndrome).

Der Anschluss an eine Selbsthilfegruppe bietet eine langfristige Unterstützungsmöglichkeit (**D**).“

(1) Bachmann S1, Finger C, Huss A, Egger M, Stuck AE, Clough-Gorr KM. Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010; Apr 20;340:c1718. doi: 10.1136/bmj.c1718. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

Zur Frage der Patientenschulung gibt es gute klinische Erfahrungen aus Verträgen mit Leistungsträgern der gesetzlichen Krankenversicherung zur integrierten Versorgung von Osteoporose Patienten.

Gerade weil wir sehr gern die langjährige osteologische Kompetenz des DVO in den Entwicklungsprozess einbringen möchten, sehen wir erheblichen Korrekturbedarf in dem vom IQWiG vorgelegten Vorbericht. Zu dem wir im Folgenden Text ganz detailliert Stellung nehmen.

2.1. Definition der Osteoporose

Das hier von den Berichterstattern verwendete Zitat aus der DVO Leitlinie zur operationalen Definition der Osteoporose durch die WHO im Jahre 1994 ist aus dem Zusammenhang gerissen. Der Sinnzusammenhang wird erst durch den in der Leitlinie niedergelegten Folgetext,

„Die auf den T-Scores beruhende operationale Definition der Osteoporose gilt erst nach Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit einer Verminderung des Knochenmineralgehalts einhergehen können. Ein T-Score in der DXA-Messung von -3 bei einer Mineralisationsstörung ist z.B. definitionsgemäß keine Osteoporose, sondern in diesem Fall assoziiert mit einer Osteomalazie. Die operationale Diagnose einer Osteoporose auf der Grundlage eines DXA-T-Scores kann also nie alleine aus dem Knochendichtemesswert, sondern nur im Kontext gestellt werden.“ hergestellt.

2.2. Diagnostik der Osteoporose

Die DVO Leitlinie gibt im Kapitel 10, Seite 164 bis 174, eine dezidierte Empfehlung zu den Bestandteilen einer Diagnostik ab. Die einzelnen Untersuchungsverfahren sind konkret bezüglich des Ablaufs beschrieben, die dazu verfügbare Literatur aufgelistet und entsprechend der Qualität der wissenschaftlichen Arbeiten wird eine auf den Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) aus dem Jahr 2009 basierende Empfehlung abgegeben. Zum Beleg dieser Aussage wird hier beispielhaft die Ausführung zur Ermittlung des Sturzrisikos und zur Osteodensitometrie mittels DXA Messung angeführt.

Empfehlungen zur Ermittlung des Sturzrisikos:

Bei Patienten mit klinischen oder anamnestischen Anhaltspunkten für eine Einschränkung von Muskelkraft oder Koordination und generell ab dem 70. Lebensjahr: Einfach durchzuführende Untersuchungen wie der „Timed-up and go“ **(B)** oder „Chair rising“ Test **(B in Bezug auf Sturzprädiktion)**. Letzterer sollte mit der Überprüfung des Tandemstandes kombiniert werden. Der Timed-up and go Test stellt zudem bei ambulanten Frauen > 70 Jahre einen unabhängigen Prädiktor für Hüft- und vertebrale Frakturen dar, auch in dem Kollektiv von Frauen mit normaler Knochendichte (1-5).

(1) Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? JAMA. 2007 Jan 3; 297(1):77-86., Evidenzgrad 2a Oxford

(2) Zhu K, Devine A, Lewis JR, Dhaliwal SS, Prince RL. 'Timed up and go' test and bone mineral density measurement for fracture prediction. Arch Intern Med. 2011; 171(18):1655- 1661. Evidenzgrad 1b Oxford

(3) Lee J1, Geller AI, Strasser DC. Analytical review: focus on fall screening assessments. PM R. 2013; Jul;5(7):609-21. doi: 10.1016/j.pmrj.2013.04.001. Evidenzgrad 1a Oxford

(4) Schoene D1, Wu SM, Mikolaizak AS, Menant JC, Smith ST, Delbaere K, Lord SR. Discriminative ability and predictive validity of the timed up and go test in identifying older people who fall: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2013; Feb;61(2):202-8. doi: 10.1111/jgs.12106. Epub 2013 Jan 25. Evidenzgrad 1a Oxford

(5) Beauchet O1, Fantino B, Allali G, Muir SW, Montero-Odasso M, Annweiler C. Timed Up and Go test and risk of falls in older adults: a systematic review. J Nutr Health Aging. 2011; Dec;15(10):933-8. Evidenzgrad 1b Oxford

Knochendichtemessung mittels DXA

In einer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien von Marshall et al. mit 90.000 Personen-Jahren Beobachtungszeit betrug das relative Frakturrisiko bei einer DXA-Messung am Femurhals pro Standardabweichung Abnahme 2,6 (95% KI 2,0-3,5) für Hüftfrakturen, 1,8 (95% KI 1,1-2,7) für vertebrale Frakturen und 1,6 (95% KI 1,4 – 1,8) für alle Frakturen. Bei einer DXA-Messung an der LWS betrug das relative Frakturrisiko pro Standardabweichung Abnahme 1,6 (95% KI 1,2-2,2) für Hüftfrakturen, 2,3 (95% KI 1,9-2,8) für vertebrale Frakturen und 1,5 (95% KI 1,3-1,8) für alle Frakturen (1) **(A)**.

In einer Metaanalyse von Johnell et al. mit 9.891 Männern und 29.082 Frauen aus 12 prospektiven Kohortenstudien mit 168.366 Personenjahren Beobachtungszeit betrug das relative Frakturrisiko bei einer DXA-Messung am Femurhals pro Standardabweichung Abnahme für alle Frakturen bei 55 Jahre alten Frauen und Männern 1,35 bzw. 1,29 und bei 85 Jahre alten Männern und Frauen 1,60 bzw. 1,54. Bei einem Alter von 55 Jahren betrug das relative Frakturrisiko bei einer DXA-Messung am Femurhals pro Standardabweichung Abnahme für Hüftfrakturen für Männer und Frauen kombiniert 3,35 und für 85-jährige Männer und Frauen 1,93. Die Autoren fanden keinen Unterschied in der Frakturvorhersage zwischen Männern und Frauen (2) **(A)**.

In der Rotterdamstudie betrug der Risikogradient für Messungen am Femurhals für Hüftfrakturen 2,1 (95% KI 1,7-2,5) für Männer und 2,3 (95% KI 1,6-3,3) für Frauen, für Wirbelkörperfrakturen 1,8 (95% KI 1,3-2,4) für Männer und 1,9 (95% KI 1,6-2,4) für Frauen, und für klinische Frakturen 1,4 (95% KI 1,2-1,6) für Männer und 1,5 (95% KI 1,4-1,6) für Frauen.

Für Messungen an der Wirbelsäule lag der Risikogradient für Wirbelkörperfrakturen bei 2,6 (95% KI 1,8-3,7) für Männer und 2,2 (95% KI 1,7-2,7) für Frauen (3).

(1) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996; May 18;312(7041):1254-9. Evidenzgrad 1a Oxford

(2) Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *J Bone Miner Res*. 2005; Jul;20(7):1185-94. Epub 2005 Mar 7. Evidenzgrad 1a Oxford

(3) Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004; Jan;34(1):195- 202. Evidenzgrad 1b Oxford

Die im Vorbericht getroffene Aussage, dass der Empfehlungsgrad(GoR) zu den Bestandteilen der Diagnostik niedrig ist und die Evidenzangabe (LoE) fehlt ist nicht korrekt und bedarf einer Korrektur. Der wissenschaftliche Beleg dazu wurde in den aufgeführten Beispielen zur Erfassung des Sturzrisikos und der DXA Messung exemplarisch geführt. Die Leitlinienempfehlungen des DVO zu den Bestandteilen der Diagnostik der Osteoporose sind für ein DMP außerordentlich relevant.

2.3. Indikationen zur Diagnostik einer Osteoporose

Die im Vorbericht getroffene Aussage, dass die DVO Leitlinie eine regelhafte Diagnostik bei Frauen ab dem 70.Lebensjahr und bei Männern ab dem 80 Lebensjahr ohne eine Angabe zur wissenschaftlichen Evidenz und ohne GoR empfiehlt ist nicht korrekt und bedarf der Korrektur. Im Kapitel 5.1.1 der DVO Leitlinie 2014 wird dazu ausgeführt:

„Das Lebensalter als Frakturrisiko ist unabhängig von der Knochendichte und unabhängig von klinischen Risikofaktoren wie einer Immobilisation oder multiplen Stürzen, die ebenfalls mit dem Alter zunehmen (14-25) (A). Denkbar ist, dass die Assoziation des Lebensalters mit dem Frakturrisiko über eine Verschlechterung biomechanischer Faktoren der Knochenarchitektur und der Knochenqualität mit dem Alter zustande kommt (D).“

(14) Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2002; Jun;17(6):1051-6. Evidenzgrad 1b Oxford

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

(16) Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, Meunier PJ, Breart G. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet*. 1996; Jul 20;348(9021):145-9. Evidenzgrad 1b Oxford

(17) Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, 1. osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. Arch Phys Med Rehabil. 2002; Jul;83(7):903-6. Evidenzgrad 3b Oxford

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

(19) Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Epidemiol. 1992; Mar 1;135(5):477-89. Evidenzgrad 1b Oxford

(20) Lee SH, Dargent-Molina P, Breart G; EPIDOS Group. Epidemiologie de l'Osteoporose Study. Risk factors for fractures of the proximal humerus: results from the EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res. 2002; May;17(5):817-25. Evidenzgrad 1b Oxford

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

(22) Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol. 1996; Aug 1; 144(3):255-63. Evidenzgrad 1b Oxford

(23) 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; Mar 15;153(6):587-95. Evidenzgrad 1b Oxford

(24) Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal radius fractures in older women: a 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures. J Am Geriatr Soc. 2002; Jan;50(1):97-103. Evidenzgrad 1b Oxford

(25) Young Y, Myers AH, Provenzano G. Factors associated with time to first hip fracture. J Aging Health. 2001; Nov;13(4):511-26. Evidenzgrad 1b Oxford

Der DVO empfiehlt mit einem Empfehlungsgrad A (Oxford Kriterien) die Zunahme Frakturrisikos mit ansteigendem Lebensalter als wichtiges Kriterium der Indikation für einer Diagnostik. Diese Empfehlung wird mit neun relevanten Publikationen, mit einem Evidenzgrad 1b Oxford bis Evidenzgrad 3b Oxford belegt.

Das Lebensalter ist bei Frauen ab dem 70. Lebensjahr und bei Männern ab dem 80. Lebensjahr mit einem 10 Jahres Frakturrisiko von mehr als 20% verbunden und damit allein ausreichend um eine Osteoporose Diagnostik zu empfehlen.

Diese Aussagen haben Relevanz für ein DMP.

Die im Vorbericht getroffene Feststellung, „6 Leitlinien geben mit mehrheitlich fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zu einzelnen Risikofaktoren, die eine weitere Abklärung einer Osteoporose bedingen können. Aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden“, ist nicht korrekt und muss korrigiert werden.

Die DVO Leitlinie 2014 listet für die Altersgruppen Frauen ab dem 50. Lebensjahr und Männer ab dem 60. Lebensjahr 15 Risikofaktoren und für die Altersgruppen Frauen ab dem 60. Lebensjahr

und Männer ab dem 70. Lebensjahr 13 Risikofaktoren für die Indikation zur Diagnostik auf. Siehe Kapitel 5 DVO Leitlinie, Seite 30 bis 102.

Es wurden nur Risikofaktoren berücksichtigt, welche in prospektiven Studien mindestens ein 1,5-fach erhöhtes relatives Frakturrisiko für mindestens eine der folgenden osteoporotischen Frakturlokalisationen bestand: Wirbelkörperfrakturen (klinisch oder radiographisch), Hüftfrakturen, Major Osteoporotic Fractures (Oberarmfrakturen, Unterarmfrakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen), und/oder osteoporotische Gesamtkrakturen. Dazu wurden 372 wissenschaftliche Publikationen nach SIGN bzw. Oxford Kriterien bewertet und entsprechend der daraus verfügbaren Evidenz eine Empfehlung getroffen.

Wegen des Umfangs des Kapitels ist eine Gesamtdarstellung in dieser Stellungnahme nicht möglich. Es werden folgende exemplarische Beispiele angeführt um diese Feststellung zu belegen.

Wirbelkörperfraktur als wichtigster Risikofaktor neben dem Lebensalter (DVO LL2014 Seite 38)

„Das Risiko für inzidente Frakturen nimmt bei Frauen und Männern kontinuierlich mit der Anzahl und dem Schweregrad von Wirbelkörperfrakturen zu. Dies wurde für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (1-10) (A), aber auch für Wirbelkörperfrakturen als radiologischer Zufallsbefund (11-13) (B) gezeigt.“

(1) Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jonsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2004; Mar;15(3):175-9. Evidenzgrad 2b Oxford

(2) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004; Aug;35(2):375-82. Evidenzgrad 1a Oxford

(3) Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, Silman AJ. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone.* 2003; Oct;33(4):505-13. Evidenzgrad 1b Oxford

(4) Keine Autoren genannt. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res.* 2002; Dec;17(12):2214-21. Evidenzgrad 1b Oxford

(5) Reeve J, Lunt M, Felsenberg D, Silman AJ, Scheidt-Nave C, Poor G, Gennari C, Weber K, Lorenc R, Masaryk P, Cannata JB, Dequeker J, Reid DM, Pols HA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Miazgowski T, Bhalla A, Bruges Armas J, Eastell R, Lopes-Vaz A, Lyritis G, Jajic I, Woolf AD, Banzer D, Reisinger W, Todd CJ, Felsch B, Havelka S, Hozzowski K, Janott J, Johnell O, Raspe HH, Yershova OB, Kanis JA, Armbrecht G, Finn JD, Gowin W, O'Neill TW; European Prospective Osteoporosis Study Group. Determinants of the size of incident vertebral deformities in European men and women in the sixth to ninth decades of age: the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2003; Sep;18(9):1664- 73. Evidenzgrad 2b Oxford

(6) Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone.* 2003; Oct;33(4):522-32. Evidenzgrad 2b Oxford

(7) Van Der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2004; Jul;19(7):1172-1180. Evidenzgrad 1b Oxford

(8) Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int.* 2007; 18(12):1617-24. Evidenzgrad 2b Oxford

(9) Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, Nevitt MC, Cummings SR. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA.* 2007; Dec 19;298(23):2761-7. Evidenzgrad 1b Oxford

(10) Cooper C, Atkinson EJ, O Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res.* 1992; 7:221-227. Evidenzgrad 1b Oxford

(11) Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int.* 2000; 11(7):577-82. Evidenzgrad 3b Oxford

(12) Majumdar SR, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, Siminoski KG, Hanley DA, Rowe BH. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med.* 2005; Apr 25;165(8):905-9. Evidenzgrad 2b Oxford

(13) Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005; Aug;20(8):1349-55. Evidenzgrad 1b Oxford

**Speziell im Vorbericht erwähnte Risikofaktoren:
proximale Femurfraktur bei Vater und / oder Mutter (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt];**

DVO Leitlinie Seite 45:

„Die Anamnese einer proximalen Femurfraktur bei Vater oder Mutter ist bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ein mäßiger, von Knochendichte, Alter und Frakturstatus teilweise unabhängiger Risikofaktor für alle Frakturen (relatives unadjustiertes Risiko ca. 1,5, relatives adjustiertes Risiko ca.1,5) und Hüftfrakturen (relatives Risiko ca. 2) . Eine positive Anamnese gilt nach Ansicht der Leitliniengruppe als prognostisch verlässlichste Angabe des genetischen Risikos für osteoporotische Frakturen (A) (1-7).“

(1) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; Mar 23;332(12):767-73. Evidenzgrad 1b Oxford

(2) Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004; Nov;35(5):1029-37. Evidenzgrad 1a Oxford

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

(4) Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. *QJM.* 2004; Sep;97(9):569-74. Evidenzgrad 1b Oxford

(5) Frost M, Abrahamsen B, Masud T, Brixen K. Risk factors for fracture in elderly men: a population-based prospective study. *Osteoporos Int.* 2012; Feb;23(2):521-31. doi: 10.1007/s00198-011-1575-4. Epub 2011 Mar 16. Evidenzgrad 1b Oxford

(6) Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, LeBoff MS, Lewis CE, Chen Z, Stefanick ML, Cauley J. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA.* 2007; Nov 28;298(20):2389-98. Evidenzgrad 1b Oxford

(7) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2012; May 22;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427. Evidenzgrad 1a Oxford

Therapie mit Glukokortikoiden (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt];

Dazu DVO Leitlinie 2014 Seite 45:

„Das Ausmaß des Frakturrisikos ist bei einer oralen Glukokortikoidgabe abhängig von der Glukokortikoid-Dosis. Die Analyse von van Staa et al. aus Daten der General Practice Research Database zeigt für eine niedrige orale Glukokortikoiddosis bis 2,5 mg Prednisolonäquivalent ein relatives adjustiertes Frakturrisiko von 1,17 (95% KI 1,10-1,25) für nichtvertebrale Frakturen, 0,99 (95% KI 0,82-1,20) für proximale Femurfrakturen, und 1,55 (95% KI 1,20-2,01) für vertebrale Frakturen. Für Glukokortikoide in einer Dosis zwischen 2,5 und 7,5 mg Prednisolonäquivalent betragen die relativen adjustierten Frakturrisiken 1,36 (95% KI 1,28-1,43) für nichtvertebrale Frakturen, 1,77 (95% KI 1,55-2,02) für proximale Femurfrakturen und 2,59 (95% KI 2,16-3,10) für vertebrale Frakturen. Für Glukokortikoide in einer Dosis von 7,5 und mehr mg Prednisolonäquivalent täglich betragen die adjustierten relativen Risiken 1,64 (95% KI 1,54-1,76) für nichtvertebrale Frakturen, 2,27 (95% KI 1,94- 2,66) für proximale Femurfrakturen und 5,18 (95% KI 4,25-6,31) für vertebrale Frakturen (1- 6) (A).“

(1) Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:993-1000. Evidenzgrad 2b Oxford

(2) Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fracture and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol.* 2000; 39:1383-1389. Evidenzgrad 2b Oxford

(3) Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HG. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51:601-607. Evidenzgrad 3b Oxford

(4) Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13:777-787. Evidenzgrad 1a Oxford

(5) Sugiyama T1, Suzuki S, Yoshida T, Mayama T, Hashimoto N, Suyama K, Tanaka T, Sueishi M, Tatsuno I. Age, initial dose and dose increase are independent risk factors for symptomatic vertebral fractures in glucocorticoid-treated male patients. Intern Med. 2011; 50(8):817-24. Epub 2011 Apr 15. Evidenzgrad 3b Oxford

(6) Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2006; 79: 129-137. Evidenzgrad 2a Oxford

auf weitere Risiken aus dem Vorbericht wird in Kurzform eingegangen:

Therapie mit Aromatasehemmern oder hormonablativer Therapie (CTPHC 2010 [GoR fehlt, LoE fehlt]; DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]);

DVO Leitlinie 2014 Seite 88:

Hormonablativer Therapie GoR: B LoE: Evidenzgrad 1b Oxford bis 2b

DVO Leitlinie 2014 Seite 91:

Aromatasehemmer: GoR: A LoE: Evidenzgrad 1a Oxford bzw. SIGN 1+

Untergewicht (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]);

DVO Leitlinie 2014 Seite 54:

Untergewicht: GoR: A LoE: Evidenzgrad 1b Oxford

Rauchen (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]);

DVO Leitlinie 2014 Seite 51:

Nikotin (Nikotin und chron. Atemwegserkrankungen)

GoR: A LoE: Evidenzgrad 1a Oxford

multiple Stürze (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]);

DVO Leitlinie 2014 Seite 46/47:

Multiple Stürze: GoR: A LoE: Evidenzgrad 1a Oxford bzw. SIGN 1++

Wegen der hohen Relevanz eines erhöhten Sturzrisikos für Frakturen und der generellen Zunahme von Stürzen im höheren Lebensalter empfiehlt die DVO Leitlinie ab dem Alter von 70 Jahren eine regelmäßige Sturzanamnese zur Feststellung des Sturzrisikos zu erheben, am besten im Rahmen eines jährlich durchzuführenden so genannten „Geriatrischen Assessments“ (D).

Immobilität (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]);

DVO Leitlinie 2014 Seite 49

Immobilität: GoR: A für Frauen und B für Männer LoE: Evidenzgrad 1b Oxford bis 4b

Da zu allen in der DVO Leitlinie aufgelisteten Risikofaktoren eine wissenschaftliche Evidenz belegt ist und Empfehlungen A-D, strukturiert nach Altersgruppen, gegeben werden, sind diese Risiken für ein DMP relevant. Die Negativempfehlung aus dem Vorbericht des IQWiG ist zu korrigieren.

2.3. Anamnese und klinische Untersuchung

Messung von Körpergröße und Gewicht sowie Erhebung des BMI

Körpergröße (ACR 2010 [GoR fehlt, LoE ↓]; CTPHC 2010 [GoR ↑, LoE fehlt]; DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]),

Körpergewicht (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]),

Dazu der Text der DVO Leitlinie 2014, Seite 54:

Bei einem Untergewicht ist das relative Risiko für eine proximale Femurfraktur bei Frauen und Männern etwa 2-fach erhöht (1-9) (A). Ein erhöhtes Risiko ist auch für nichtvertebrale Frakturen (10-15) (A) und Wirbelkörperfrakturen (16-18) (A) gezeigt. Eine Metaanalyse zeigt bei einem BMI von 15 im Vergleich zu einem BMI von 25 für alle osteoporotische Frakturen eine Hazard Ratio von 1,54 (95% KI 1,44-1,64) (19).

Untergewicht ist hier als ein Body Mass Index von <20 definiert. Das erhöhte Frakturrisiko bei einem erniedrigten Körpergewicht ist eng mit einer erniedrigten Knochendichte assoziiert.

Untergewicht ist somit im Wesentlichen ein von der Knochendichte abhängiger Risikofaktor (20-22) (A).

(1) Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, Kodama K. Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res.* 1997; Jul;12(7):998-1004. Evidenzgrad 1b Oxford

(2) Young Y, Myers AH, Provenzano G. Factors associated with time to first hip fracture. *J Aging Health.* 2001; Nov;13(4):511-26. Evidenzgrad 1b Oxford

(3) Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Body height, body mass index, and fatal hip fractures: 16 years' follow-up of 674,000 Norwegian women and men. *Epidemiology.* 1995; May;6(3):299-305. Evidenzgrad 1b Oxford

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

(5) Elliot JR, Hanger HC, Gilchrist NL, Frampton C, Turner JG, Sainsbury R, Gillespie WJ. A comparison of elderly patients with proximal femoral fractures and a normal elderly population: a case control study. *N Z Med J.* 1992; Oct 28;105(944):420-2. Evidenzgrad 4 Oxford

(6) Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, O'Brien LA, Maislin G, LaPann K, Samelson L, Hoffman S. Risk factors for hip fracture in black women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med.* 1994; Jun 2; 330(22):1555-9. Evidenzgrad 4 Oxford

(7) Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA.* 1994; Jan 12;271(2):128-33. Evidenzgrad 4 Oxford

(8) Hillier S, Cooper C, Kellingray S, Russell G, Hughes H, Coggon D. Fluoride in drinking water and risk of hip fracture in the UK: a case-control study. *Lancet.* 2000; Jan 22;355(9200):265-9. Evidenzgrad 4 Oxford

(9) Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study.

Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1995; Nov;10(11):1802-15. Evidenzgrad 4 Oxford

(10) Colon-Emeric CS, Pieper CF, Artz MB. Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? development and validation of a clinical tool. *Osteoporos Int.* 2002; Dec;13(12):955-61. Evidenzgrad 1b Oxford

(11) Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int.* 1998; 8(5):436-42. Evidenzgrad 1b Oxford

(12) Bernstein J, Grisso JA, Kaplan FS. Body mass and fracture risk. A study of 330 patients. *Clin Orthop.* 1999; Jul;(364):227-30. Evidenzgrad 4 Oxford

(13) Gunnes M, Lehmann EH, Mellstrom D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone.* 1996; Oct;19(4):407-13. Evidenzgrad 2b Oxford

(14) Honkanen R, Tuppurainen M, Kroger H, Alhava E, Saarikoski S. Relationships between risk factors and fractures differ by type of fracture: a population-based study of 12,192 perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 1998; 8(1):25-31. Evidenzgrad 2b Oxford

(15) Margolis KL, Ensrud KE, Schreiner PJ, Tabor HK. Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 2000; Jul 18;133(2):123-7. Evidenzgrad 1b Oxford

(16) Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991; Jun 1;114(11):919-23. Evidenzgrad 1b Oxford

(17) Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Armbrecht G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Diaz MN, Eastell R, Yershova OB, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hozowski K, Ismail AA, Jajic I, Janott I, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Gennari C, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Reeve J; European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2003; Jan;14(1):19-26. Evidenzgrad 1b Oxford

(18) Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int.* 2000; 11(2):134-40. Evidenzgrad 1b Oxford

(19) Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, Cummings SR, Diez-Perez A, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer CC, Goltzman D, Hans D, Khaw KT, Krieg MA, Kröger H, Lacroix AZ, Lau E, Leslie WD, Mellström D, Melton LJ 3rd, O'Neill TW, Pasco JA, Prior JC, Reid DM, Rivadeneira F, van Staa T, Yoshimura N, Zillikens MC. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun 17. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/jbmr.2017. *J* 2014; Jan;29(1):223-33. Evidenzgrad 1a Oxford

20) De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; Nov;16(11):1330-8. Evidenzgrad 1a Oxford

(21) Robbins J, Schott AM, Azari R, Kronmal R. Body Mass Index Is Not a Good Predictor of Bone Density: Results From WHI, CHS, and EPIDOS. J Clin Densitom. 2006; 9(3):329- 34. Evidenzgrad 1b Oxford

(22) Pluijm S, Koes B, de Laet C, Van Schoor N, Kuchuk N, Rivadeneira F, Mackenbach J, Lips P, Pols H, Steyerberg E. A Simple Risk Score for the Assessment of Absolute Fracture Risk in General Practice Based on Two Longitudinal Studies. J Bone Miner Res. 2009; May;24(5):768-74. doi: 10.1359/jbmr.081244. Evidenzgrad 2b Oxford

(23) Beck TJ, Petit MA, Wu G, Leboff MS, Cauley JA, Chen Z. Does Obesity Really Make the Femur Stronger? Bone Mineral Density, Geometry and Fracture Incidence in the Women's Health Initiative-Observational Study. J Bone Miner Res. 2009; Aug;24(8):1369-79. Evidenzgrad 2b Oxford

(24) Laslett LL, Just Nee Foley SJ, Quinn SJ, Winzenberg TM, Jones G. Excess body fat is associated with higher risk of vertebral deformities in older women but not in men: a cross-sectional study. Osteoporos Int. 2012; Jan;23(1):67-74. doi: 10.1007/s00198-011-1741-8. Epub 2011 Aug 18. Evidenzgrad 3b, Oxford

(25) Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, Pfeilschifter J, Silverman S, Díez-Pérez A, Lindsay R, Saag KG, Netelenbos JC, Gehlbach S, Hooven FH, Flahive J, Adachi JD, Rossini M, Lacroix AZ, Roux C, Sambrook PN, Siris ES. Obesity Is Not Protective against Fracture in Postmenopausal Women: GLOW. Am J Med. 2011; Nov;124(11):1043-50. Evidenzgrad 2a Oxford

Zu Muskelkraft und Koordination gibt die DVO Leitlinie 2014 ebenfalls substantielle Empfehlungen: Seite 138

„Empfehlenswert ist eine regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (1). Im höheren Lebensalters findet sich eine inverse Assoziation zwischen einer körperlichen Betätigung und der Inzidenz von Hüftfrakturen (B) (1-10).“

(1) Howe TE1, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011; Jul 6;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2. Evidenzgrad 1++ SIGN

Zur Umsetzung allgemeiner Maßnahmen insbesondere der Fragen zur Kalzium und Vitamin D Versorgung werden wir gesondert eingehen.

Auch zu diesen Themen gibt es umfangreiche und in der DVO Leitlinie 2014 abgebildete wissenschaftliche Evidenz.

Die im Vorbericht formulierte Aussage,

„Eine Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zur Erhebung weiterer Faktoren im Rahmen der Anamnese und klinischen Untersuchung, wie Körpergewicht, Muskelkraft und Koordination, Möglichkeiten der Beseitigung oder Verminderung bestehender Risikofaktoren, Umsetzung allgemeiner Maßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe sowie Kontraindikationen und besondere Risiken vor einer geplanten medikamentösen Therapie. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.“

ist ebenfalls nicht korrekt und bedarf der Überarbeitung. Die zu diesen Fragen bestehende Evidenz ist in jedem Fall relevant für ein DMP.

2.4. Abschätzung des individuellen Frakturrisikos

DVO Leitlinie Seite 135/136:

„Der DVO hat 2006 ein Frakturvorhersagemodell entwickelt, das Alter, Geschlecht, DXA- Messung und klinische Risikofaktoren einbezieht und als primären Zielparameter die Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen (klinisch und radiographisch) und Hüftfrakturen hat. Zur Abschätzung des absoluten Risikos wurde auf Frakturdaten der Schweiz und der Niederlande (Rotterdam Studie), auf die Daten der „European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)“, an der auch deutsche Zentren beteiligt waren und, in wenigen Aspekten, der USA zurückgegriffen. Eine Validierung in Bezug auf die Verwendbarkeit für medikamentöse Therapieentscheidungen ist 2012 anhand der Daten der FREEDOM-Studie (1) erfolgt. Einzelheiten der Modellannahmen sind in der Leitlinienversion 2006 beschrieben (2,3).“

(1) P. Hadji; O. Bock; H. Resch; M. Kraenzlin; A Wang; T. Steinle; C Eisen. Reduction of fracture risk with denosumab among women with osteoporosis with or without need for treatment according to DVO 2009 guideline. A subgroup analysis of the FREEDOM trial. Osteologie. 2013; 22: 39–45. Evidenzgrad 2b Oxford.

(2) DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Osteologie 2006; 15: 198-217.

(3) Osteoporose-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie – bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Hrsg. DVO, Schattauer Verlag, Stuttgart 2006

Die zu diesem Punkt im Vorbericht getroffene Aussage, „3 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR Empfehlungen zur Abschätzung des absoluten Frakturrisikos unter Einbeziehung nachgewiesener Risikofaktoren. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.“, wird von uns unterstützt. Hier soll nur ergänzt werden, dass natürlich auch dazu in der DVO Leitlinie eine evidenzbasierte Aussage getroffen wird.

2.4. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik

In der DVO Leitlinie 2014 wird eine Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule bei Verdacht auf Wirbelkörperfrakturen mit Evidenzgrad D empfohlen.

Für die im Vorbericht getroffene Aussage:

„Zu beachten ist, dass frische Wirbelkörperbrüche in der Frühphase röntgenologisch oft nicht eindeutig nachweisbar sind (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]).“

gibt es aber durchaus eine Evidenzangabe, Seite 167,

„Frische Wirbelkörperbrüche sind in der Frühphase oft röntgenologisch nicht eindeutig nachweisbar (14, 15) (B).“

(14) Pham T, Azulay-Parrado J, Champsaur P, Chagnaud C, Legre V, Lafforgue P. “Occult” osteoporotic vertebral fractures: vertebral body fractures without radiologic collapse. Spine. 2005; Nov 1;30(21):2430-5. Evidenzgrad 4 Oxford

(15) Ito Z, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Wakao N, Suzuki T, Nihashi T, Kawatsu S, Shimokata H, Ishiguro N. Can you diagnose for vertebral fracture correctly by plain X-ray? Osteoporos Int. 2006; Osteoporos Int. 2006 Nov;17(11):1584-91. Evidenzgrad 2b Oxford

2.5. Laboruntersuchungen

Die DVO Leitlinie 2014 empfiehlt ein Basislabor zur Differentialdiagnostik anderer Osteopathien und um laborchemische Besonderheiten sekundärer Osteoporoseformen zu erfassen. Außerdem geht es um die Erfassung von Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie.

(1) Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; May;16(5):534-40. Evidenzgrad 2++ SIGN

(2) Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4431-4437. Evidenzgrad 3b Oxford

(3) Ryan CS, Petkov VI, Adler RA. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int.* 2011; Jun;22(6):1845-53. doi: 10.1007/s00198-010-1421-0. Epub 2010 Oct 9. Evidenzgrad 3b Oxford

(4) Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Madsen JS, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ.* 2005; Apr 9;330(7495):818. Epub 2005 Mar 14. Evidenzgrad 2b Oxford

(5) Seck, T, Scheidt-Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei 50-80 jährigen Männern und Frauen in einer südwestdeutschen Gemeinde: Eine epidemiologische Querschnittsstudie. *Med. Klin.* 1997; 92:642-646. Evidenzgrad 1b Oxford

Die DVO Leitlinie 2014 gibt einen Evidenzlevel von 1b Oxford bis 3bOxford für diese Empfehlungen an. Die Feststellung im Vorbericht, dass diese Angaben in der DVO Leitlinie fehlen, ist falsch.

Bezüglich der 25OH D3 Bestimmung gibt die Leitlinie mit einem GoR von D die Empfehlung nur in bestimmten Fällen, wie bei Verdacht auf Osteomalzie, eine Bestimmung vorzunehmen.

(1) Cavalier E, Rozet E, Gadisseur R, Carlisi A, Monge M, Chapelle JP, Hubert P, Souberbielle JC, Delanaye P. Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut offs. *Osteoporos Int.* 2010; Jun;21(6):1047-51. doi: 10.1007/s00198-009-1052-5. Epub 2009 Sep 9. Evidenzgrad 3b Oxford

2.6. Indikationen für eine spezifische Therapie

Auch bezüglich der Therapieindikationen gehen wir in unserer Stellungnahme nur auf die Aussagen des Vorberichts zur DVO Leitlinie 2014 ein. Wegen der enormen sozioökonomischen Bedeutung dieses Kapitels wir von uns aber angemerkt, dass es erhebliche wissenschaftliche Evidenz dafür gibt, dass FRAX das Frakturrisiko häufig unterschätzt, Diabetes mellitus Typ II oder chronische Niereninsuffizienz als dafür gut belegte Beispiele sollen hier genannt werden und das eine generelle Therapie ab einem Frakturrisiko von >20% nach Meinung des DVO wirtschaftlich nicht vertretbar und medizinisch und mit Bezug auf das Interesse des Patienten nicht notwendig ist.

DVO Leitlinie 2014 Seite 183:

„Für die praktische Anwendung zur Abschätzung der Höhe des 10-Jahresfrakturrisikos kann nach Ansicht der Leitliniengruppe das DVO-Modell 2006 deshalb weiterverwendet werden. Die in Kapitel 5 gegenüber 2009 neu aufgenommenen Risikofaktoren können im 2006er Modell ähnlich wie und zusätzlich zu den bisher in das Modell einbezogene Risikofaktoren additiv berücksichtigt werden, wobei das Modell in der Intention primär auf das medikamentös behandelbare Frakturrisikos ausgerichtet ist. Nicht für alle Risikofaktoren ist belegt, dass die Behandlungseffizienz des erhöhten Risikos durch eine medikamentöse Therapie auch tatsächlich der durchschnittlichen Behandlungseffizienz entspricht.“

Im Vorbericht wird zur DVO Leitlinie 2014 ausgeführt:

„Eine weitere Leitlinie gibt ein 10-Jahres-Frakturrisiko von > ca. 30 % für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen bei einem T-Score von < -2,0 als Therapieschwelle an (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Bei Vorliegen von klinischen Frakturrisikofaktoren, wie zum Beispiel der Einnahme von oralen Glukokortikoiden, Hüftfraktur bei Mutter oder Vater, Rauchen oder die Einnahme von Aromatasehemmern, sollte eine Anhebung der Therapiegrenze erfolgen, das heißt die Therapie einzuleiten ab einem T-Score von -2 gegenüber einem T-Score ab -2,5, In der Regel sollten nicht mehr als 2 Risikofaktoren additiv berücksichtigt werden und eine Anhebung nur bis zu einem maximalen T-Score von -2,0 erfolgen (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt])“

Dazu die Ausführung der Leitlinie des DVO 2014, Seite 183:

„Als Schwellenwert für eine medikamentöse Therapie wurde ein auf der Grundlage der Annahmen des DVO-Leitlinienmodells 2006 geschätztes (behandelbares) 10- Jahresfrakturrisiko von durchschnittlich ca. 30% und mehr für proximale Femurfrakturen und vertebrale (radiographische) Frakturen beibehalten. Dies entspricht bei vielen der nachfolgend aufgeführten Therapeutika bei einer geschätzten therapeutischen Effizienz von 50% bei postmenopausalen Frauen einer durchschnittlichen Numbers needed to treat (NNT) für einen Behandlungszeitraum von 3-5 Jahren von 22 bis 13. In Bezug auf Major Fractures entspricht dieses Risiko etwa einer durchschnittlichen 10-Jahreswahrscheinlichkeit von 14% und bei der Annahme einer therapeutischen Effizienz von 30% bei den postmenopausalen Frauen einer NNT für einen Behandlungszeitraum von 3-5 Jahren von 67 bis 40.“

Speziell zur Therapieindikation unter einer Glukokortikoidtherapie wird ausgeführt,

„Die Leitliniengruppe empfiehlt eine medikamentöse Therapie bei einer Hochdosis-Therapie mit oralen Glukokortikoiden bei postmenopausalen Frauen und Männern in einer Tagesdosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent, wenn diese bereits für 3 oder mehr Monate durchgeführt wurde oder wenn bei Beginn der Therapie absehbar ist, dass die orale Glukokortikoidtherapie länger als drei Monate andauern wird, wenn entweder gleichzeitig ein T-Score von -1,5 oder geringer an der LWS, oder dem Gesamtfemur oder dem Femurhals vorliegt, oder wenn eine oder mehrere niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen nach den oben definierten Kriterien oder multiple periphere Frakturen (> 3) vorliegen (B).“

(1) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Seeman E, Lane NE, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. 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. Evidenzgrad SIGN 1+

(2) Adachi JD, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P. A pooled data analysis on

the use of intermittent cyclical etidronat therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. J Rheumatol 2000; 27(10): 2424-2431. Evidenzgrad SIGN 1-

(3) Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of Risedronate Treatment on Bone Density and Vertebral Fracture in Patients on Corticosteroid Therapy. Calcif Tissue Int. 2000; 67: 277-285. Evidenzgrad SIGN 1-

(4) 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. Evidenzgrad SIGN 1-

Auch zu dieser Leitlinienempfehlung wird ein GoR: **B** angegeben und die Literatur bezüglich Ihrer Evidenz bewertet, LoE SIGN1+ bis SIGN1-.

Diese Aussagen besitzen durchaus Relevanz für ein DMP.

Auch andere spezifische Medikationen bei bestimmten Erkrankungen, bzw. bestimmte Erkrankungen selbst sind mit einem stark erhöhten Frakturrisiko verbunden. Die Evidenz für hormonablative Therapie und Aromatasehemmer wurde schon dargestellt.

An dieser Stelle möchten wir den **Diabetes mellitus** als wichtige metabolische Erkrankung hervorheben.

DVO Leitlinie 2014, Seite 186:

„Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 1 als starkem Risiko für Hüftfrakturen und Wirbelkörperfrakturen (siehe Kapitel 5.2.5) empfiehlt die Leitliniengruppe ebenfalls, die Therapiegrenze um +1,0 T-Scores bis maximal zu einem T-Score von -2,0 anzuheben. Eine dänische Registerstudie läßt für Patienten mit einem Diabetes mellitus 1 oder 2 eine ähnliche Therapieeffizienz vermuten wie für Patienten ohne einen Diabetes mellitus (1).“

(1) Vestergaard P1, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? Calcif Tissue Int. 2011; Mar;88(3):209-14. doi: 10.1007/s00223-010-9450-4. Epub 2010 Dec 16. Evidenzgrad 2- SIGN

Zusammenfassend ist zu diesem Kapitel festzustellen, dass der DVO in der Leitlinie 2014 auf den Seiten 178 bis 190 dezidiert Stellung zur Therapieindikation nimmt, sich außerdem auf Seite 127 bis 136 mit den vorhandenen Risiko Tools wie FRAX und Q-Fracture auseinandersetzt und die vorhandene Literatur zu diesem Thema gelesen, bewertet und in die Empfehlung eingeschlossen hat.

Der Vorbericht des IQWiG bedarf auch zu diesem Kapitel einer richtigstellenden Bearbeitung.

2.7. Lebensstil und Ernährung

Zum Kapitel Kalzium werden wir im Kapitel Therapie dieser Stellungnahme ein Votum abgeben. Prinzipiell sieht der DVO hohe Relevanz für die Mitarbeit des Patienten und die Notwendigkeit einer gesunden Ernährung adäquater Bewegung und der Meidung von Genussgiften.

Die Relevanz von Lebensstilfaktoren ist im Kapitel 8 der DVO Leitlinie 2014 ab Seite 137 bis 155 und im Kapitel Kurzfassung in der Tabelle 1 umfassend dargestellt und mit dem jeweiligen GoR aus der Evidenzanalyse in der Literatur belegt.

Zu Nikotin haben wir uns schon auf unter dem Unterpunkt 2.3. Indikationen zur Diagnostik einer Osteoporose, spezielle Risikofaktoren geäußert.

2.8. Körperliche Aktivität und Sturzrisiko

An dieser Stelle möchten wir nochmals auf die große Bedeutung der Erfassung des Sturzrisikos eingehen.

Dazu das entsprechende Zitat aus dem Vorbericht des IQWiG:

„5 Leitlinien geben mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zur Beurteilung des Sturzrisikos sowie zur Vermeidung von Stürzen. Aufgrund der niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant.“

Wegen der Wichtigkeit dieses Themas haben wir in dieser Stellungnahme bereits Eingangs auf die Evidenz von Sturztendenzen und im Rahmen der Riskofaktoren auf das Risiko multipler Stürze detailliert Bezug genommen und die wissenschaftliche Datenlage bis zum Abschluss des Suchzeitraums für die Leitlinie 2014, 31. Oktober 2013, dargestellt.

Auf Seite 138 der DVO Leitlinie wird zu körperlicher Aktivität und Sturzrisiko zusammenfassend ausgesagt,

„Empfehlenswert ist eine regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (1). Im höheren Lebensalter findet sich eine inverse Assoziation zwischen einer körperlichen Betätigung und der Inzidenz von Hüftfrakturen (B) (1-10).

Eine Immobilisation sollte vermieden werden.

Sportliche Aktivitäten sollten allerdings dem funktionellen Zustand angemessen und risikobewusst erfolgen (11-13).

Eine Metaanalyse von kontrollierten Studien legt einen günstigen Effekt von kontrollierten Trainingsprogrammen auf Frakturen nahe (14). Ein Publikationsbias erscheint nach Ansicht der Leitliniengruppe aber möglich.

Passagere Zu- oder Abnahmen der körperlichen Aktivität im Erwachsenenalter führen zwar zu passageren Zu- oder Abnahmen der Knochenmasse. Es gibt aber keinen sicheren Beleg für eine persistierende und relevante Langzeitwirkung nach Beendigung der von Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität (15-18).

Ab einem Lebensalter von 70 Jahren wird von der Leitliniengruppe eine jährliche Sturzanamnese empfohlen (D). Bei einem hohen Sturzrisiko sollten eine Abklärung der Ursachen und eine Therapie vermeidbarer Sturzursachen erfolgen. Ggf. sollten adaptierte Hilfsmittel eingesetzt werden (D).

Die Studienlage zur Reduktion der Rate an proximalen Femurfrakturen durch Hüftprotektoren ist inkonsistent (19-24) (D).“

Die Datenlage zu diesen Empfehlungen wird detailliert dargestellt und eine hohe Evidenz ermittelt:

(1) Howe TE1, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011; Jul 6;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(2) Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA. 2002; Nov 13;288(18):2300-6 Evidenzgrad 2+ SIGN

(3) Hoidrup S, Sorensen TIA, Stroger U, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek M. Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. Am J Epidemiol. 2001; 154:60-68. Evidenzgrad 2+ SIGN

(4) Karlsson MK. Skeletal effects of exercise in men. *Calcif Tissue Int.* 2001; Oct; 69(4):196- 9. Evidenzgrad 3 SIGN

(5) Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2006; Jan; 17 (1): 20-8. Evidenzgrad 1++ SIGN

(6) Visser M1, Kiel DP, Langlois J, Hannan MT, Felson DT, Wilson PW, Harris TB. Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham Heart Study. *Appl Radiat Isot.* 1998;49:745-7. Evidenzgrad 1b Oxford

(7) 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; Jul;67(1):10-8. Evidenzgrad 1++ SIGN

Die Erfassung des Sturzrisikos ist ohne apparativen aufwand schnell und kostengünstig machbar. Die medizinische Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit ist mit überwältigender Evidenz belegt. Die Maßnahmen zur Verringerung des Sturzrisikos sind vielfältig und effizient.

(17) Rittweger J, Felsenberg D. Recovery of muscle atrophy and bone loss from 90 days bed rest: Results from a one-year follow-up. *Bone.* 2009; Feb;44(2):214-24. doi: 10.1016/j.bone.2008.10.044. Epub 2008 Oct 31. Evidenzgrad 1b Oxford

Die DMP Relevanz dieser Maßnahmen steht absolut außer Frage
Sieh dazu auch:

Trunk stabilization with sling training in osteoporosis patients—a randomized clinical trial
Guido Schröder, Andreas Knauerhase, Guenther Kundt & Hans-Christof Schober
European Review of Aging and Physical Activity

ISSN 1813-7253 Volume 11 Number 1

(Vollpublikation im Anhang)

2.9. spezifische medikamentöse Therapie

Zitat Vorbericht:

„Eine Leitlinie weist dementsprechend auf gute Belege für die Wirksamkeit von Alendronat, Risedronat, Zoledronat und Denosumab in Bezug auf eine Senkung des vertebrealen Frakturrisikos (DVO 2014 [GoR ↑, **LoE fehlt**]) sowie eine Senkung des Risikos für periphere Frakturen (DVO 2014 [GoR ↑, **LoE fehlt**]) bei postmenopausalen Frauen hin. Grundsätzlich steht die Relevanz medikamentöser Therapie nicht in Frage. Wir müssen aber an dieser Stelle erneut darauf verweisen, dass die Aussage in der DVOLeitlinie wären die GoR nicht mit einer wissenschaftlichen Evidenz belegt fasch sind und korrigiert werden müssen. DVO Leitlinie, Seite 193 ff.

(1) Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995; Nov 30;333(22):1437-43. Evidenzgrad 1++ SIGN

(2) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial

of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996; Dec 7;348(9041):1535- 41. Evidenzgrad 1++ SIGN

(3) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA. 1998; Dec 23-30; 280(24):2077-82. Evidenzgrad 1++ SIGN

(4) Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. 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. Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int. 1999; 9(5):461-8. Evidenzgrad 1++ SIGN

(5) Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med. 1997; Dec 8-22;157(22):2617- 24. Evidenzgrad 1+ SIGN

(6) Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D; for the FIT Research Group. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. J Bone Miner Res. 2005; Jun;20(6):971-6. 18. Evidenzgrad 1+ SIGN

(7) Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006; 296:2927- 2938. Evidenzgrad 1+ SIGN

(8) Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM; FLEX Research Group. Efficacy of Continued Alendronate for Fractures in Women With and Without Prevalent Vertebral Fracture: The FLEX Trial J Bone Miner Res. 2010; May;25(5):976-82. doi: 10.1002/jbmr.11. Evidenzgrad 1+ SIGN

(9) Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocrine Rev. 2002; 23:508-516. Evidenzgrad 1++ SIGN
vollständige Literatur siehe Langfassung;

Der DVO bewertet allein zu diesem Kapitel **101 Studienpublikationen mit dem Evidenzlevel nach SIGN 1++ bzw.1+**

Die DVO Leitlinie bezieht auf den Seiten 192 bis 227 detailliert Stellung zu den einzelnen Substanzen der spezifischen Therapie für Frauen und Männer , zur Differentialtherapie, Kombinationstherapie und zur Verminderung der Mortalität und listet dazu über 200 Literaturstellen auf welche von der Leitliniengruppe gelesen und bewertet wurden.

2.10. Kalzium und Vitamin D

Zitat Vorbericht:

„Eine Leitlinie führt an, dass bei einer parenteralen antiresorptiven Therapie eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sicherzustellen ist (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]). Generell sollte bei allen therapierten Patienten auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D geachtet werden (DVO 2014 [GoR ↓, LoE fehlt]).“

Dazu DVO Leitlinie 2014 Seite 176:

„Die Leitliniengruppe unterscheidet in ihren Empfehlungen 1. eine Therapie mit Kalzium und Vitamin D bei Patienten mit einer Osteoporose ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie und 2. bei Patienten mit einer Osteoporose, die eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie erhalten oder bei denen eine solche Therapie geplant ist. Für Osteoporosepatienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie wird von der Leitliniengruppe eine Zufuhr von 1000 mg Kalzium täglich mit der Nahrung als Basistherapie empfohlen (D). Nur, wenn die empfohlene Kalziumzufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Supplementierung mit Kalzium durchgeführt werden (D). Eine Supplementierung mit 800 bis 1000 Einheiten Vitamin D3 täglich wird empfohlen.“

In vielen Therapiestudien wurde eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D durchgeführt. Aufgrund der Möglichkeit von Hypokalzämien unter einer antiresorptiven Therapie der Osteoporose ist eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D bei allen Patienten mit einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie besonders wichtig. Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva empfiehlt die Leitliniengruppe, vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtzufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Kalzium und Vitamin D, sicherzustellen.“

Und weiter:

„Bei der Anwendung von Denosumab in Osteoporose-Dosierung (1) und bei Bisphosphonaten (2) sind selten Fälle von schweren Hypokalzämien bei Patienten mit einer Neigung zu Hypokalzämien beschrieben (C). Eine Hypokalzämie ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab eine Kontraindikation (s. auch Kapitel 11.5.4d). Die 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumkonzentration war in zwei Beobachtungsstudien auch mit der Frakturrate bzw. Änderungen der Knochendichte unter einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie assoziiert (3,4) (C).“

(1) <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm176623.pdf>

(2) Lewiecki EM. Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs*. 2011; Apr 16;71(6):791-814. doi: 10.2165/11585470-000000000-00000, Evidenzgrad 3 SIGN

(3) Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012; Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7. Epub 2012 Jan 12. Evidenzgrad 3+ SIGN

(4) Díez-Pérez A, Olmos J, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón J, Pérez-Cano R, Muñoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caeiro-Rey J, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, González-Macías J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res*. 2012; Apr;27(4):817-24. doi: 10.1002/jbmr.1496. Evidenzgrad 3+ SIGN
Die Leitlinie weist für Ihre Empfehlungen zu Kalzium und Vitamin D einen Level of Evidence von SIGN3+ bis SIGN3 aus.

Auch diese Empfehlungen sind relevant für ein DMP
Wir bitten um Korrektur der Aussagen im Vorbericht.

2.11. Therapie von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen

Eine adäquate Schmerztherapie ist eine generelle ärztliche Verpflichtung und hat damit uneingeschränkte Relevanz für ein DMP.

Wir bitten auch hier um Korrektur des Vorberichts.

Die DVO Leitlinie 2014 stellt sich dieser Verpflichtung im Kapitel 11.6, Seite 229 ff, „Nach niedrigtraumatischen stabilen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe schnellstmöglich eine Mobilisierung zur Vermeidung von Folgekomplikationen der Immobilität (Pneumonien, Thromboembolien, funktionelle Verluste) erfolgen (1-5) (D).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol, Metamizol und Opiate sind bei der Behandlung von Frakturschmerzen wirksam. Vom WHO-Stufenschema der Schmerztherapie muss nach Ansicht der Leitliniengruppe in vielen Fällen wegen Kontraindikationen oder nicht tolerabler Nebenwirkungen abgewichen werden. Da es sich meist um ältere Menschen handelt, sind die Grundsätze zur „Schmerztherapie des älteren Menschen“ zu berücksichtigen; insbesondere Komorbiditäten und die Komedikation sollten berücksichtigt werden (6) (D). Es existieren nach Ansicht der Leitliniengruppe keine qualitativ hochwertigen Studien zur Wirksamkeit bei Patienten mit Osteoporose (D).

Opiate sind mit einer erhöhten Sturzrate und vermutlich mit einer erhöhten Frakturrate verbunden (7-10).

Eine (schwache) analgetische Wirkung von Bisphosphonaten nach Wirbelkörperfrakturen ist nur bei intravenöser Hochdosistherapie nachgewiesen, nicht aber für die üblicherweise in der Osteoporosetherapie verwendeten Dosen (B) (11,12). Für osteoporoseübliche Dosierungen der Bisphosphonate und für andere Fraktur-reduzierende Osteoporosetherapeutika ist im Langzeitverlauf ein geringeres Auftreten von Rückenschmerzen belegt (13,14) (A), wobei dies vermutlich über die Reduktion neuer vertebraler Frakturen zustande kommt (D).

Ggf. sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Versorgung mit einer Wirbelsäulen-aufrichtenden Orthese erfolgen (15).“

(1) Longo UG1, Loppini M, Denaro L, Maffulli N, Denaro V. Conservative management of patients with an osteoporotic vertebral fracture: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; Feb;94(2):152-7. doi: 10.1302/0301-620X.94B2.26894. Evidenzgrad 1++ SIGN

(2) Wong CC, McGirt MJ. Vertebral compression fractures: a review of current management and multimodal therapy. *J Multidiscip Healthc.* 2013; Jun 17;6:205-14. doi: 10.2147/JMDH.S31659. Print 2013. Evidenzgrad 3 SIGN

(3) Cha KH, Cho TG, Kim CH, Lee HK, Moon JG. Comparative study on the period of absolute bed rest of vertebral compression fracture. *Korean J Spine.* 2013; Sep;10(3):144-8. doi: 10.14245/kjs.2013.10.3.144. Epub 2013 Sep 30. Evidenzgrad 2+ SIGN

(4) Giangregorio LM1, Macintyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; Jan 31;1:CD008618. doi: 10.1002/14651858.CD008618.pub2. Evidenzgrad 1++SIGN

(5) Francis RM1, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2008; Jul;19(7):895-903. Epub 2007 Dec 11. Evidenzgrad 3 SIGN

(6) Müller N. Medikamentöse Schmerztherapie bei osteoporotischen Frakturen und deren Folgezuständen. Orthopäde. 2010; 39:371–379, Review

(7) Li L1, Setoguchi S, Cabral H, Jick S. Opioid use for noncancer pain and risk of fracture in adults: a nested case-control study using the general practice research database. Am J Epidemiol. 2013; Aug 15;178(4):559-69. doi: 10.1093/aje/kwt013. Epub 2013 May 2. Evidenzgrad 2+ SIGN

(8) Vestergaard P1, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. J Intern Med. 2006; Jul;260(1):76-87. Evidenzgrad 3 SIGN

(9) Solomon DH1, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. Arch Intern Med. 2010; Dec 13;170(22):1968-76. doi: 10.1001/archinternmed.2010.391. Evidenzgrad 3 SIGN

(10) Solomon DH1, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, Schneeweiss S. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. Arch Intern Med. 2010; Dec 13;170(22):1979-86. doi: 10.1001/archinternmed.2010.450. Evidenzgrad 3 SIGN

(11) 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; Nov;17(11):1659-65. Evidenzgrad 1++ SIGN

(12) Gangij V, Appelboom T. Analgesic Effect of Intravenous Pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. Clin Rheumatol. 1999; 18: 266-267. Evidenzgrad 3 SIGN

(13) Nevitt-MC, Chen-P, Dore-RK, Reginster-JY, Kiel-DP, Zanchetta-JR, Glass-EV, Krege- JH. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2006; 17: 273-280. Evidenzgrad 1++ SIGN

(14) Papadokostakis-G, Katonis-P, Damilakis-J, Hadjipavlou-A. Does raloxifene treatment influence back pain and disability among postmenopausal women with osteoporosis. Eur Spine J. 2005; 14: 977-981. Evidenzgrad 1++ SIGN

Zur Sinnhaftigkeit von Orthesen gibt es eine gute Publikation mit LoE von SIGN1+

(15) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. Am J Phys Med Rehabil. 2004; Mar; 83(3):177-86. Evidenzgrad 1+ SIGN

Auch wenn die Studienlage zur Schmerztherapie vergleichsweise weniger gut ist ist die Evidenz doch ausreichend um eine relevante Empfehlung zu geben.

Eine bessere Studienlage gibt es zur Kyphoplastie /Vertebroplastie:
DVO Leitlinie 2014, Seite 233 ff,

„Offene Beobachtungsstudien und randomisierte unverblindete Studien zeigen konsistent eine in den ersten 3-24 Monaten klinisch relevante zusätzliche schmerzlindernde Wirkung von Kyphoplastien (1-5) und Vertebroplastien (1,5-8) bei Patienten mit frischeren Wirbelkörperfrakturen mit einem Ausgangsschmerzgrad VAS > 5, bei denen eine konservative Schmerztherapie alleine keine ausreichende Linderung erbracht hat (**B**). Es bleibt unklar, welcher Anteil einer Placebowirkung zukommt, da zwei randomisierte kontrollierte verblindete Studien zur Vertebroplastie keine schmerzlindernde Wirkung gegenüber einer Scheinoperation gezeigt hatten und eine Facetteninfiltration im Vergleich zur Schein-Operation eine deutliche

Analgesie herbeiführt (9) (B). In der FREE-Studie wiesen die Patienten im 4. Quartil der Korrektur des Kyphosewinkels eine größere Zunahme des PCS-Scores des SF36 auf im Vergleich zu den Patienten im 1. Quartil der Korrektur des Kyphosewinkels (10).“

(1) McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP, Witham TF, Bydon A, Gokaslan ZL. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. *Spine J.* 2009; Jun;9(6):501-8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.01.003. Epub 2009 Feb 28. Review. Evidenzgrad 1++ SIGN

(2) Wardlaw D1, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, Eastell R, Shabe P, Talmadge K, Boonen S. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; Mar 21;373(9668):1016-24. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60010-6. Epub 2009 Feb 24. Evidenzgrad 1+ SIGN

(3) Boonen S, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Cummings SR, Ranstam J, Tillman JB, Eastell R, Talmadge K, Wardlaw D. Balloon kyphoplasty for the treatment of acute vertebral compression fractures: 2-year results from a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1627-37. doi: 10.1002/jbmr.364. Evidenzgrad 1+ SIGN

(4) Kasperk C1, Hillmeier J, Nöldge G, Grafe IA, Dafonseca K, Raupp D, Bardenheuer H, Libicher M, Liegibel UM, Sommer U, Hilscher U, Pyerin W, Vetter M, Meinzer HP, Meeder PJ, Taylor RS, Nawroth P. Treatment of painful vertebral fractures by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis: a prospective nonrandomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005; Apr;20(4):604-12. Epub 2004 Dec 6. Evidenzgrad 2+ SIGN

(5) NICE technology appraisal guidance 279. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures. Issued: April 2013 (<http://www.nice.org.uk/guidance/ta279/>)

(6) Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, Jansen FH, Tielbeek AV, Blonk MC, Venmans A, van Rooij WJ, Schoemaker MC, Juttman JR, Lo TH, Verhaar HJ, van der Graaf Y, van Everdingen KJ, Muller AF, Elgersma OE, Halkema DR, Fransen H, Janssens X, Buskens E, Mali WP. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1085-92. Epub 2010 Aug 9. Evidenzgrad 1- SIGN

(7) Anderson PA, Froysheter AB, Tontz WL Jr. Meta-analysis of vertebral augmentation compared with conservative treatment for osteoporotic spinal fractures. *J Bone Miner Res.* 2013; Feb;28(2):372-82. doi: 10.1002/jbmr.1762. Evidenzgrad 1++ SIGN

(8) Farrokhi MR1, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine.* 2011; May;14(5):561-9. doi: 10.3171/2010.12.SPINE10286. Epub 2011 Mar 4. Evidenzgrad 1+ SIGN

(9) Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, Jarvik JG, Osborne RH, Heagerty PJ, Buchbinder R. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ.* 2011; Jul 12;343:d3952. doi: 10.1136/bmj.d3952. Evidenzgrad 1++ SIGN

(10) Van Meirhaeghe J, Bastian L, Boonen S, Ranstam J, Tillman JB, Wardlaw D; on behalf of the FREE investigators. A randomized trial of balloon kyphoplasty and non-surgical management for treating acute vertebral compression fractures: vertebral body kyphosis correction and surgical parameters. *Spine*. 2013; 38 (12): 971-983, DOI 10.1097/BRS.0b013e31828e8e22. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Mar 5. [Epub ahead of print]. Evidenzgrad 1+ SIGN

2.12. Therapiedauer

Zur Therapiedauer nimmt die DVO Leitlinie 2014 ab Seite 246 Stellung;

„Der fraktur-reduzierende Nutzen der in Kapitel 11.5. dargestellten medikamentösen Therapie ist in randomisierten Studien nur für die Phase der aktuellen Anwendung der medikamentösen Therapie und für einzelne Präparate für das erste Jahr nach Absetzen der Therapie belegt (1). Für eine Therapie mit Östrogenen ist aus Kohortenstudien ein rascher Wiederanstieg der Frakturrate nach Beendigung der Östrogentherapie belegt (B) (2).

Für die Bisphosphonate liegt eine Sondersituation vor, da einige Bisphosphonate wie Alendronat und Zoledronat eine lange Verweildauer im Knochen haben, sich residuale Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel in Studien auch nach Beendigung der Bisphosphonattherapie nachweisen bzw. vermuten lassen (3,4) und das Auftreten atypischer Femurfrakturen bei einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten zuzunehmen scheint (siehe Kapitel 11.5.4).

Die optimale Dauer einer Therapie mit Bisphosphonaten ist nicht bekannt. Nutzen und Risiken einer kontinuierlichen Langzeitanwendung von Osteoporosetherapeutika im Vergleich zu Therapiepausen sind insbesondere in Bezug auf Bisphosphonate unzureichend untersucht. Es gibt auch keine durch Frakturdaten validierten individuellen Entscheidungskriterien für die Wiederaufnahme einer Therapie nach einer Therapiepause oder weiteren Therapieverzicht in Abhängigkeit von Veränderungen der Knochendichte, der Knochenumbaumarker oder anderer messtechnischer oder klinischer Kriterien (D).

Es gibt aus Datenbankanalysen Hinweise auf einen Wiederanstieg des Knochenbruchrisikos nach Absetzen einer Bisphosphonattherapie (5,6,) (C).“

(1) Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 2008; Mar; 19(3):365-72. Epub 2007 Oct 16. Evidenzgrad 1++ SIGN

(2) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008; Mar 5;299(9):1036-45. doi: 10.1001/jama.299.9.1036. Evidenzgrad 1++ SIGN

(3) Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; Dec 27; 296(24):2927-38. Evidenzgrad 1+ SIGN für DXA, 1- für Frakturen

(4) Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez R, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension

to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012; 27(2):243-54.
Evidenzgrad 1++ SIGN

(5) Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. Osteoporos Int. 2008; Nov;19(11):1613-20.
Epub 2008 May 16. Evidenzgrad 2- SIGN

(6) Gallagher A, Rietbrock S, Olson M, van Staa T. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008; Oct; 23(10):1569-75.
Evidenzgrad 2b Oxford

Es gibt eine hohe Evidenz für die anhaltende Wirksamkeit spezifischer Therapie und den Wiederanstieg des Frakturrisikos nach Absetzen einer Therapie.

Andererseits kann eine langzeittherapie zu unerwünschten Effekten, wie atypischen Femurfrakturen führen.

Eine Nutzen Risiko Abwägung und jährliche Reevaluation ist deshalb sinnvoll.

Diese Aussagen haben ebenfalls Relevanz für ein DMP um entsprechende Korrektur des Vorberichts wird gebeten.

2.13. Verlaufskontrollen

Zu Verlaufskontrollen nimmt die DVO Leitlinie ab Seite 238 Stellung.

Es ist unstrittig, dass eine klinische Kontrolle in Therapie befindlicher Patienten eine grundlegende ärztliche Verpflichtung ist und damit auch eine Relevanz für ein DMP außer Frage steht.

Dazu wird in der DVO Leitlinie 2014 auf Seite 239 ausgeführt,
„Aufgabe der Kontrollen ist eine Überprüfung des klinischen Frakturrisikos in Abhängigkeit vom Ergebnis der vorausgegangenen Untersuchung, dem Auftreten neuer Risikofaktoren, Kontraindikationen in Bezug auf die Basistherapie und/oder die spezifische medikamentöse Therapie und der Änderung der klinischen Gesamtsituation.

Dabei wird von der Leitliniengruppe empfohlen, zu prüfen(D):

1. ob zwischenzeitlich niedrigtraumatische Frakturen aufgetreten sind ☒
2. ob Stürze aufgetreten sind ☒
3. ob klinische Hinweise für inzidente Wirbelkörperfrakturen vorliegen (siehe Kapitel ☒10.3) ☒
4. welche spezifischen Frakturrisiken im Kontext des Gesamtrisikoprofils modifizierbar ☒sind (siehe Kapitel 5) ☒
5. wie gut die Verträglichkeit und Adhärenz der Basistherapie und der spezifischen ☒Medikation ist (siehe Kapitel 11.2 und 11.4) ☒
6. ob es Hinweise für neue Kontraindikationen in Bezug auf die Basistherapie und die ☒spezifischen Medikation gibt (z.B. Verschlechterung der Nierenfunktion) ☒
 1. es sollten Gewicht und Größe* überprüft werden.

*Eine dokumentierte Größenabnahme von mehr als 2cm(1-3) oder akute Rückenschmerzen können Hinweis für neue Frakturen sein.In diesen Fällen soll nach Ansicht der Leitliniengruppe eine erneute radiologische Abklärung erwogen werden (D).“

☒(1) Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, Hodsman A, Josse RG, Kendler D, Olszynski WP, Ste Marie LG, Eastell R. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. Osteoporos Int. 2005; Apr;16(4):403-10.
Epub 2004 Aug 11. Evidenzgrad 2b Oxford.

(2) Krege JH1, Siminoski K, Adachi JD, Misurski DA, Chen P. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006; 17(3):379-86. Epub 2005 Nov 22. Evidenzgrad 2b Oxford

(3) Yoshimura N1, Kinoshita H, Takijiri T, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Nakamura T. Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future quality of life: the Miyama study. *Osteoporos Int.* 2008; Jan;19(1):21-8. Epub 2007 Oct 26. Evidenzgrad 2b Oxford

3. Schlussbemerkung

Nach intensivem Studium des Vorberichts des IQWiG, Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Osteoporose (V14-03), müssen wir zu der Auffassung kommen, dass die DVO Leitlinie 2014 nicht in der publizierten Form, sondern nur die an den Anfang der Publikation gestellte Kurzfassung in die Recherche Eingang gefunden hat.

Dieser Verdacht erhärtet sich wenn man das Ergebnis der AGREE II Bewertung, hier insbesondere die Domänen 5 und 6 betrachtet. Bei der Beurteilung in der Domäne 6 kann es sich allerdings auch um einen Schreibfehler handeln. Es wird an dieser Stelle ein Wert von **9 % (10,5) d**, angegeben.

Die australische Leitlinie RACGP 2010, welche im Übrigen auf der DVO Leitlinie 2006 basiert, erhält **79 % (10,5)d (Ansonsten verweisen wir auf den Methodenreport der DVO Leitlinie 2014 und eine entsprechende Korrektur der Bewertung in Domäne 6.)**

Die Domäne 5 mit **0%** zu bewerten ist aber in keiner Weise nachzuvollziehen wenn die Leitlinie in Ihrer Gesamtheit beurteilt wurde. Wir haben deshalb im Anhang eine Bewertung der Domäne 5 auf Grundlage des Gesamttextes von Kurz und Langfassung vorgenommen.

Weiterhin haben wir die Darstellungen in **B.1 Tabellarische Darstellung der Empfehlungen, Tabelle 9-19** um die fehlenden Angaben zu GoR und LoE in der DVO LL 2014 ergänzt.

Wir bitten abschließend um eine richtigstellende Bearbeitung des Vorberichts und eine adäquate Bewertung der DVO Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose des Mannes ab dem 60. Lebensjahr und postmenopausaler Frauen.

Anhänge:

B.1 Tabellarische Darstellung der Empfehlungen, Tabelle 9-19

Stellungnahme zur AGREE II- Bewertung Domäne 5

Trunk stabilization with sling training in osteoporosis patients—a randomized clinical trial

Guido Schröder, Andreas Knauerhase, Guenther Kundt & Hans-Christof Schober
European Review of Aging and Physical Activity
ISSN 1813-7253 Volume 11 Number 1

27.11.2015



Prof. Dr. med. Andreas Kurth
Erster Vorsitzender Dachverband Osteologie e.V.

Tabelle 9: Definition der Osteoporose

Leitlinie	Empfehlung	LoE	G-BA-Kategorie la/lb	GoR	NVL-Kategorie A	Literatur	Seite
DVO 2014	Definition der Osteoporose Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen. Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, liegt eine manifeste Osteoporose vor.	n.a.		n.a.		ja (1,2)	18
DVO 2014	Definition der Osteoporose Nach der operationalen Definition der WHO aus dem Jahr 1994 liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer DXA Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und / oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) um $\leq -2,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert einer 20–29-jährigen Frau abweicht. Die in Standardabweichungen angegebene Abweichung der Knochendichte von der einer 20–29-jährigen Frau wird als T-Score bezeichnet. Diese operationale Definition kann auf Männer ab dem 50. Lebensjahr übertragen werden.	n.a.		n.a.		ja (2)	19

Tabelle 10: Diagnostik

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	G-BA-Kategorie la/lb ^b	GoR ^a	NVL-Kategorie A ^b	Literatur	Seite
DVO 2014	Empfehlungen im Anschluss an die Basisdiagnostik Anamnestiche, klinische, radiologische oder laborchemische Hinweise auf einsekundäre Ursache einer Osteoporose oder Hinweise auf eine Grunderkrankung: Einbeziehung eines Fachspezialisten in die weitere Diagnostik und Therapie empfohlen	n.z.		n.a.		nein	10, 177/178

DVO 2014	Empfehlungen im Anschluss an die Basisdiagnostik T-Score < -3,5 bei jüngeren Patienten: Einbeziehung eines Fachspezialisten in die weitere Diagnostik und Therapie empfohlen	n.z.		D		nein	10, 178
DVO 2014	Empfehlungen für eine Basisdiagnostik aufgrund eines geschätzten durchschnittlichen 10-Jahresfrakturrisikos für radiographische Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen von ca. > 20 % übersteigt oder bei unmittelbarer möglicher therapeutischer oder diagnostischer Konsequenzen Postmenopausale Frauen, Männer ab dem 60. Lebensjahr:	2b				ja (3, 4, 5)	6,135/136, 156,
	– Niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen ≥ 2. Grades singulär oder ≥ 1. Grades multipel, sofern andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind.	1a 1b 2b 3b		A, B		ja (6-15, 16-18)	6,38, 157
	– Klinisch manifeste niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades mit Deckplattenimpression, sofern andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind (ohne Klinik: Einzelfallentscheidung)	1a 1b 2b 3b		A, B		ja (6 - 15, 16-18)	6,38, 157
	– Niedrigtraumatische nichtvertebrale Frakturen mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen	1a 1b 2b 3b		A, C		ja (19-40)	6,41, 157
	– Bestehende oder geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden ≥ 2,5 mg, Prednisolonäquivalen tgl. für mehr als 3 Monate im Jahr	1a 2a 2b 3b		A		ja (41-46)	6, 94, 157
	– Epilepsie / Antiepileptika	1a 2b 5 2+2		A		ja (47-56)	6, 84, 157

	-					
- B-II Resektion oder Gastrektomie	2b		A		ja (57-60)	6, 83, 157
- Cushing Syndrom oder subklinischer Hyperkortisolismus	2b 3b 5 3		C		ja (61-68)	6, 69, 157
- Primärer Hyperparathyreoidismus	1a 1b 2b 3b		C		ja (69-84)	6, 71, 157
- Diabetes mellitus Typ I	1a 1b 2b 3b 5		A		ja (85-93)	6, 77, 157
- Wachstumshormonmangel	3a 3b 4 5		C		ja (94-100)	6, 73/74, 157
Exemplarische Zuordnung der Literaturstellen bis zu diesem Punkt. Im Folgenden sind die Literaturangaben der schriftlichen Stellungnahme zugeordnet.						
- Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann als Einzelfallentscheidung	1b 2b2 +		B, A		ja	6, 88, 157
- Aromatasehemmertherapie als Einzelfallentscheidung	1a 2b		A		ja	6, 91/92,

	<ul style="list-style-type: none"> - Rheumatoide Arthritis - Spondylitis als Einzelfallentscheidung - Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz 	1+ 2+ 1a 1b 2b 3b 1b 4 1b 2b 3b					157 6, 79/80, 157 6, 81, 157 6, 87, 157
DVO 2014	Frauen ab dem 60. Lebensjahr, Männer ab dem 70. Lebensjahr: (bei Vorliegen multipler Risikofaktoren und damit einem mutmaßlich höheren Frakturrisiko individuell auch bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr) <ul style="list-style-type: none"> - Proximale Femurfraktur bei Vater und/oder Mutter - Untergewicht - Rauchen und / oder COPD - Multiple intrinsische Stürze oder erhöhte Sturzneigung - Immobilität 	1a 1b 1b 1a 1++ 1a 1b 2b 4 2+					6, 45, 158 6, 54, 158 6, 50/51, 158 6, 46/47, 158 6, 49, 158

- Herzinsuffizienz	1b	A	ja	6, 85/86, 158
- Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer Einnahme	1b 2b 3b 4 2+	A	ja	6, 100, 158
- Glukokortikoide hochdosiert inhalativ	1a	B	ja	6, 94, 158
- Zöliakie	1b	B	ja	6, 86, 158
- Glitazone	1++ 1+ 3b	A	ja	6, 96, 158
- Diabetes mellitus Typ 2	1b	A	ja	6, 79, 158
- Hyperthyreose oder subklinische Hyperthyreose, sofern persistierend	1a 2b	B, C	ja	6, 75, 158
- Aromatasehemmer	1a 1+	A	ja	6, 91, 158
- Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann	1b 2b 2+	A, B	ja	6, 88, 158
- Spondylitis ankylosans	1b 4	A	ja	6, 81, 158

	- Depression / Antidepressivad	2+ 2- 1a		A		ja	6, 98, 158
DVO 2014	Frauen ab dem 70. Lebensjahr, Männer ab dem 80. Lebensjahr: Basisdiagnostik generell empfohlen, soweit eine Entscheidung über geplante therapeutische Maßnahmen ansteht	1a 1b 2b		A		ja	6, 30, 159
DVO 2014	Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe Körperliche Aktivität, Stürze jährliche Sturzanamnese ab dem 70. Lebensjahr	n.z.		D		nein	5, 138
DVO 2014	Basisdiagnostik Anamnese, Klinischer Befund 1. Hinweise für Wirbelkörperfrakturen? Erfassung von Lokalisation und Intensität Fraktur-bedingter Schmerzen und funktioneller Einschränkungen	n.z.		n.a.		nein	7, 160
	2. Überprüfung, welche Frakturrisiken der Tabelle 2 [der Leitlinie] „Empfehlungen für eine Basisdiagnostik“ ggf. gezielt beseitigt oder vermindert werden können	siehe z		siehe z		ja	6, 7, 160
	3. Hinweise für eine sekundäre Osteoporose oder ein Malignom?	n.z.		n.a.		nein	7,161
	4. Überprüfung der Umsetzung der prophylaktischen Maßnahmen der Tabelle 1 [der Leitlinie] “Empfehlungen für eine generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe“	n. z.		A-D		n.z.	5,7,137, 161
	5. Messung von Körpergröße und -gewicht	1b 4		A		n.z.	7,54
	6. Beurteilung von Muskelkraft und Koordination bei Patienten mit klinischen oder anamnestischen Anhaltspunkten für eine Einschränkung und generell ab dem 70. Lebensjahr, Durchführung des „Timed-up-and-go“ oder „Chair rising“ – in Kombination mit Tandemstand-Test, ggf. geriatrisches Assessment	2a 1b		B		ja	7,161/162
	7. Überprüfung von Zulassungsstatus, Kontraindikationen und besonderen	n. z.		n. a.		nein	7,161

	Risiken vor einer geplanten medikamentösen Therapie					
DVO 2014	<p>Basisdiagnostik Osteodensitometrie zur Optimierung der Frakturrisikobeurteilung und Prüfung der Indikation für eine medikamentöse Therapie: Empfohlenes Standardverfahren ist die DXA-Messung an den drei Messorten LWS (Mittelwert der beurteilbaren Wirbel L1-L4, mindestens 2 Wirbel sollten auswertbar sein), Gesamtfemur und Femurhals.</p> <p>optional: Trabecular Bone Score (TBS)</p>	<p>1a 1b</p> <p>1b 2b</p>	A-D	ja	7, 103, 164, 166	
DVO 2014	<p>Basisdiagnostik Ggf. Röntgen / andere Bildgebung zur Erfassung von Wirbelkörperfrakturen bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Frakturen: Röntgenaufnahmen der BWS und / oder LWS in 2 Ebenen und / oder andere aktuelle Bildgebung, die hinreichend über das mit Wirbelkörperfrakturen verbundene erhöhte Risiko für zukünftige Frakturen Auskunft gibt. Die Differentialdiagnostik kann weitere bildgebende Diagnostik neben dem konventionellen Röntgen erfordern. Das Vorliegen einer Wirbelkörperdeformität ist nicht gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer Osteoporose spezifischen Fraktur.</p> <p>Cave: Frische Wirbelkörperbrüche sind in der Frühphase röntgenologisch oft nicht eindeutig nachweisbar.</p>	n.z.	D	nein	7, 164	
		2b 4	B	ja	7, 167	

DVO 2014	Basisdiagnostik					
	Labor					
	zur Erfassung laborchemisch fassbarer Risikofaktoren und sekundärer Osteoporosen, differentialdiagnostisch in Frage kommender anderer Osteopathien und von Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie:	2++ 1b 2b 3b		D	ja	7, 169, 173
	– Serumkalzium, Serumphosphat. (Serumnatrium fakultativ)			D	nein	7,171, 173
	– Kreatinin-Clearance				nein	7,171
	– Alkalische Phosphatase, GGT				nein	7, 171
– Blutbild, BSG/CRP, Serumeiweißelektrophorese				nein	7, 171	
– TSH				nein	7, 171	
– 25-Hydroxyvitamin D3 als Einzelfallentscheidung, Testosteron bei Männern fakultativ, Knochenumbau-Marker als Einzelfallentscheidung	1++ 2b		D	ja	7, 171-173	

z: Empfehlung für eine Basisdiagnostik bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lbj., Frauen ab dem 60. Lbj. und Männern ab dem 70. Lbj.!

Tabelle 12: Grundsätze der Therapie und Therapieplanung

Leitlinie	Empfehlung	LoE	G-BA-Kategorie la/lb	GoR	NVL-Kategorie A	Literatur	Seite
DVO 2014	Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie Niedrigtraumatische Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades singularär oder 1. bis 3. Grades multipel, wenn andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS ^d oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score > -2,0 ^e d: mittlerer T-Score der messbaren Wirbel L1-L4 e: Verwendung geschlechtsspezifischer T-Scores	1++ 1-		n.a.		ja	8, 178-180
DVO 2014	Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie Niedrigtraumatische proximale Femurfraktur bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS ^d oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score > -2,0 ^e d: mittlerer T-Score der messbaren Wirbel L1-L4 e: Verwendung geschlechtsspezifischer T-Scores	n.z.		n.a.		nein	8, 180
DVO 2014	Bei typischen osteoporotischen radiologischen und/oder klinischen Aspekten von Wirbelkörperfrakturen bzw. proximalen Femurfrakturen kann in Abhängigkeit von der individuellen klinischen Gesamtsituation auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden.	n.z.		n.a.		nein	8, 181
DVO 2014	Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie Bestehende oder geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden ≥ 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn: a) T-Score ≤ -1,5 an der LWS ^d oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei T-Score > -1,5 ^e d: mittlerer T-Score der messbaren Wirbel L1-L4 e: Verwendung geschlechtsspezifischer T-Scores b) Niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen unabhängig vom T-Score (ein endogenes Cushing- Syndrom ist äquivalent zu bewerten)	1+ 1- 1+ 1-		B B		ja ja	8, 181 8, 181/182

DVO 2014	<p>Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie Hohes 10-Jahresfrakturrisiko (ca. > 30 % für radiographische Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen) auf der Grundlage der Tabelle 5 [der Leitlinie] „Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie“, wenn T-Score < -2,0 an der LWS^d oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur^e d: mittlerer T-Score der messbaren Wirbel L1–L4 e: Verwendung geschlechtsspezifischer T-Scores</p>	n.z.		n.a.		nein	8, 184/185																																																	
DVO 2014	<p>Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren^d</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Lebensalter in Jahren</th> <th colspan="5">T-Score (nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt)</th> </tr> <tr> <th>Frau</th> <th>Mann^e</th> <th>-2,0–-2,5</th> <th>-2,5–-3,0</th> <th>-3,0–-3,5</th> <th>-3,5–-4,0</th> <th>< -4,0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50–60</td> <td>60–70</td> <td>nein</td> <td>nein</td> <td>nein</td> <td>nein</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>60–65</td> <td>70–75</td> <td>nein</td> <td>nein</td> <td>nein</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>65–70</td> <td>75–80</td> <td>nein</td> <td>nein</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>70–75</td> <td>80–85</td> <td>nein</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>> 75</td> <td>> 85</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> </tbody> </table> <p>d: Alternative Risikomodelle können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden, siehe Langfassung e: bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektives für die T-Scores</p>	Lebensalter in Jahren		T-Score (nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt)					Frau	Mann ^e	-2,0–-2,5	-2,5–-3,0	-3,0–-3,5	-3,5–-4,0	< -4,0	50–60	60–70	nein	nein	nein	nein	ja	60–65	70–75	nein	nein	nein	ja	ja	65–70	75–80	nein	nein	ja	ja	ja	70–75	80–85	nein	ja	ja	ja	ja	> 75	> 85	ja	ja	ja	ja	ja	n.z.		n.a.		nein	8, 185
Lebensalter in Jahren		T-Score (nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt)																																																						
Frau	Mann ^e	-2,0–-2,5	-2,5–-3,0	-3,0–-3,5	-3,5–-4,0	< -4,0																																																		
50–60	60–70	nein	nein	nein	nein	ja																																																		
60–65	70–75	nein	nein	nein	ja	ja																																																		
65–70	75–80	nein	nein	ja	ja	ja																																																		
70–75	80–85	nein	ja	ja	ja	ja																																																		
> 75	> 85	ja	ja	ja	ja	ja																																																		
DVO 2014	<p>Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 5 [der Leitlinie] „Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie“ um + 1,0^{d,e} d: pro Risikofaktor; in der Regel sollten nicht mehr als zwei Risikofaktoren additiv bei der Anhebung der Therapiegrenze berücksichtigt werden, Definitionen der Risikofaktoren siehe Langfassung e: Die Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 5 [der Leitlinie] „Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie“ sollte für alle genannten Risiken alleine oder in Kombination nur bis zu einem maximalen T-Score von -2,0 erfolgen</p>																																																							

	<ul style="list-style-type: none"> - Glukokortikoide oral $\geq 2,5$ mg und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent tgl. (Ausnahme rheumatoide Arthritis: Hier nur +0,5)* - Diabetes mellitus Typ 1 - 3 und mehr niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren als Einzelfallentscheidung (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen; nicht additiv zu den unten aufgeführten singulären Frakturen) 	<p>1a 2a 2b 3b</p> <p>2-</p>		A		ja	9, 94, 186
						ja	9, 186
						nein	9
DVO 2014	<p>Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren</p> <p>Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 5 [der Leitlinie] „Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie“ um + 0,5^{d,e}</p> <p>d: pro Risikofaktor; in der Regel sollten nicht mehr als 2 Risikofaktoren additiv bei der Anhebung der Therapiegrenze berücksichtigt werden, Definitionen der Risikofaktoren siehe Langfassung.</p> <p>e: Die Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 5 [der Leitlinie] „Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie“ sollte für alle genannten Risiken alleine oder in Kombination nur bis zu einem maximalen T-Score von -2,0 erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Singuläre Wirbelkörperfraktur 1.Grades - Nichtvertebrale Frakturen > 50. LJ^f mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel-, und Knöchelfrakturen 	<p>1+</p> <p>1+ 1a, 1b 2b 3b</p>		A		ja	9, 38, 187/188
				A		ja	9, 41, 187/188

	- Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter	1+ 1a 1b		A		ja	9,45, 187/188
	- Multiple intrinsische Stürze ^f	1++ 1+ 1a 1b 3b		A		ja	9,46/47, 187/188
	- Immobilität ^f	1b 4b 2+		A-D		ja	9,49, 187
	- Rauchen, COPD, und / oder hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide ^f	1+ 1a 1b 2b 3b 4 5		A, B		ja	9,50/51, 187/188
	- Herzinsuffizienz ^f	1b		A		ja	9,85, 187
	- Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer Einnahme ^f	2+ 1b 2b 3b 4		A		ja	9,100, 187

– Epilepsie / Antiepileptika ^f	2+ 2- 1a 1b 3 5	A	ja	9,84, 187
– Depression / Antidepressiva ^f	1a 2+ 2-	A	ja	9,98, 187
– Zöliakie	2b 3b	B	ja	9,86, 187
– Rheumatoide Arthritis	1a 1b 2b 3b	A	ja	9,79, 187
– Spondylitis ankylosans	1b 4	A	ja	9,81, 187
– Primärer Hyperparathyreoidismus ^f	1a 1b 2b 3b	C	ja	9,71, 187
– Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann ^f	2+ 1b 2b	A, B	ja	9,88, 188

– Aromatasehemmer ^f	1+	A	ja	9,91, 188
	2+			
– Wachstumshormonmangel ^f	1a	C	ja	9,73/74, 188
	2b			
	3a			
	3b			
– Hyperthyreose oder subklinische Hyperthyreose, sofern persistent ^f	4	B-D	ja	9,75/76, 188
	5			
– Subklinischer Hyperkortisolismus ^f	1a	C	ja	9,69, 188
	2b			
	2b			
	3b			
	3			
– Glitazone ^f	5	A	ja	9,96, 188
	1++			
	1+			
	3b			
– hsCRP Erhöhung ^f (Einschränkung siehe Langfassung)	1b	B		9,66188
	1b			
– Knochenbaumarke im 4. Quartil als Einzelfallentscheidung ^f	1++	A	Ja	9,50/51, 188
	1+			
	1b			
	2b			
	3b			
f: sofern Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12–24 Monaten beendet		4		

DVO 2014	<p>Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren Optional Trabecular Bone Score (TBS): Anhebung der Therapiegrenzen um + 0,5 pro 1,75 SD Z-Score^g (siehe Langfassung)</p> <p>g: Die Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 5 [der Leitlinie] „Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie“ sollte für alle genannten Risiken alleine oder in Kombination nur bis zu einem maximalen T-Score von -2,0 erfolgen.</p>	1b		A		ja	9, 123, 165, 187
DVO 2014	<p>Medikamentöse Therapie der Osteoporose Grundlagen: spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation, fehlende Kontraindikationen, Beachtung der aktuellen Fachinformation</p>	n.z.		n.a.		n.z.	10
DVO 2014	<p>Differentialtherapie^d Für intravenöse Bisphosphonate. Strontiumranelat und Denosumab fehlen größere randomisierte direkte Vergleichsstudien mit Frakturpunkten.</p>	1++		n.a.		ja	11, 212
DVO 2014	<p>Differentialtherapie Die einzelnen Präparate weisen Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik auf. Sie sind auch unterschiedlich gut bezüglich der Wirkung auf verschiedene Frakturen und der langfristigen Fraktursenkung bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Einnahme belegt. Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden.</p>	n.z.		n.a.		nein	11, 212

Tabelle 13: Nichtmedikamentösen Therapien und allgemeinen Maßnahmen

Leitlinie	Empfehlung	LoE	G-BA-Kategorie Ia/Ib	GoR	NVL-Kategorie A	Literatur	Seite
DVO 2014	Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe Ernährung Lebensstil Ausreichende Kalorienzufuhr, Body Mass Index > 20, Abklärung eines Untergewichts	1b		A-D		ja(101-108)	5,147
DVO 2014	Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe Ernährung Lebensstil – 1000 mg Kalzium Gesamtaufuhr täglich Kalzium-Supplemente nur, wenn Nahrungskalziumzufuhr zu gering – Bei einem hohen Sturz- und/oder Frakturrisiko und einer geringen Sonnenlichtexposition 800-1000 IE Vitamin D3 täglich oral Cave: Ausnahmen für diese Empfehlungen gelten u. a. für den primären Hyperparathyreoidismus, Nierensteine, eine Hyperkalziurie und aktive granulomatöse Erkrankungen wie z. B. einer Sarkoidose. – Abweichende Empfehlungen zur Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr bei einer medikamentösen Therapie der Osteoporose: siehe Tabelle 7 [der Leitlinie] „Medikamentöse Therapie der Osteoporose“ – Ausreichende Zufuhr von Vitamin B12 und Folsäure über die Nahrung – Kein Nikotinkonsum	1++ 1++		D D B D B A		ja (109) ja (109) ja (110, 111) ja (112-119)	5,148 5,148 5, 148 5, 148 5 5, 149 5, 51, 149
DVO 2014	Differentialtherapie Bei allen therapierten Patienten sollte auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D geachtet werden, um eine bestmögliche Reduktion der Frakturinzidenz zu gewährleisten			C			11, 176
DVO 2014	Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe Körperliche Aktivität, Stürze Muskelkraft und Koordination fördern durch regelmäßige, risikobewusste und dem funktionellen Zustand angepasste körperliche Aktivität.	1++		B-D		ja (120-123)	5, 138

DVO 2014	Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe Körperliche Aktivität, Stürze Immobilisation vermeiden			C			5, 138
DVO 2014	Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe Körperliche Aktivität, Stürze Bei hohem Sturzrisiko: Ursachen- und Risikoabklärung, Therapie vermeidbarer Sturzursachen			A-C			5, 138

Tabelle 14: Spezifische medikamentöse Therapie der primären Osteoporose ohne Frakturen

Leitlinie	Empfehlung	LoE	G-BA-Kategorie Ia/Ib	GoR	NVL-Kategorie A	Literatur	Seite
DVO 2014	Medikamentöse Therapie der Osteoporose Grundlagen: spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation, fehlende Kontraindikationen, Beachtung der aktuellen Fachinformation						10, 174, 175
DVO 2014	Medikamentöse Therapie der Osteoporose Bei Patienten mit parenteraler antiresorptiver Therapie sind eine tägliche Zufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D sicherzustellen.	3+		C		ja (124-127)	10, 176, 177
DVO 2014	Medikamentöse Therapie der Osteoporose Die in Bezug auf eine Senkung des vertebralen Frakturrisikos am besten belegten Medikamente bei postmenopausalen Frauen sind: <ul style="list-style-type: none"> - Alendronat, - Bazedoxifen, - Denosumab, - Ibandronat, - Östrogene, - Risedronat, - Teriparatid (rhPTH 1-34), - Raloxifen, - Strontiumranelat und - Zoledronat. 	1++ 1++ 1++ 1++ 1++ 1++ 1++ 1++ 1++ 1++		A A A A A A A A A A		ja (128-137) ja (138) ja (139-142) ja (143-149) ja (150-158) ja (159-175) ja (176-191) ja (192-204) ja (205-219) ja (220-227)	10, 191 f. 10, 191 f.

DVO 2014	Medikamentöse Therapie der Osteoporose Für: <ul style="list-style-type: none"> - Alendronat, 1++ - Bazedoxifen (Daten aus Subgruppenanalysen), 1++ - Denosumab, 1++ - Ibandronat (für Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals), 1++ - Östrogene, 1++ - Teriparatid, 1++ - Risedronat, 1++ - Strontiumranelat und 1++ - Zoledronat 1++ ist bei postmenopausalen Frauen auch eine Senkung des Risikos für periphere Frakturen nachgewiesen.					ja (128-137) 10, 191 f. ja (138) 10, 191 f. ja (139-142) 10, 191 f. ja (143-149) 10, 191 f. ja (150-158) 10, 191 f. ja (176-191) 10, 191 f. ja (159-175) 10, 191 f. ja (205-219) 10, 191 f. ja (220-227) 10, 191 f.
DVO 2014	Medikamentöse Therapie der Osteoporose Bei postmenopausalen Frauen, die primär wegen vasomotorischer Symptome mit Östrogenen therapiert werden, ist mit Ausnahme sehr niedrig dosierter Präparate in der Regel keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie erforderlich. Wird aufgrund von postmenopausalen Beschwerden Tibolon eingenommen, ist auch hierdurch eine Senkung des Frakturrisikos zu erwarten.	1++		D		ja (228) 10, 228
DVO 2014	Medikamentöse Therapie der Osteoporose Für den Mann sind <ul style="list-style-type: none"> - Alendronat (10 mg tgl.), 1++ - Risedronat (35 mg wöchentlich), 1++ - Strontiumranelat (Einschränkung siehe Tabelle 8 [der Leitlinie] „Wirksamkeit einer medikamentösen Osteoporosetherapie bei postmenopausalen Frauen“, 1++ - Zoledronat und 1++ - Teriparatid 1++ zur Therapie der Osteoporose zugelassen.					ja (229-230) 10, 209 ja (231-233) 10, 209 ja (234) 10, 209 ja (237) 10, 209 ja (238,239) 10, 209

DVO 2014	Wirksamkeit einer medikamentösen Osteoporosetherapie bei postmenopausalen Frauen								
		Weniger Wirbelkörperfrakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen					
	Alendronat	A	A	A	1++			ja (128-137)	11, 191 f.
	Bazedoxifen	A	B	-	1++			ja (138)	11, 191 f.
	Denosumab	A	A	A	1++			ja (139-142)	11, 191 f.
	Ibandronat	A	B	-	1++			ja (143-149)	11, 191 f.
	Raloxifen	A	-	-	1++			ja (192-204)	11, 191 f.
	Risedronat	A	A	A	1++			ja (159-175)	11, 191 f.
	Teriparatid	A	B	-	1++			ja (176-191)	11, 191 f.
	Zoledronat	A	A	A	1++			ja (220-227)	11, 191 f.
	Östrogene ¹	A	A	A	1++			ja (150-158)	11, 191 f.
Strontiumranelat ²	A	A	B	1++			ja (205-219)	11, 191 f.	
<p>1: Zulassung nur bei Therapie wegen Menopausenbeschwerden oder bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen zugelassenen Osteoporosetherapeutika</p> <p>2: Beschränkt sich auf die Behandlung von Patienten mit hohem Frakturrisiko, für die die Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.</p>									
Aufgrund des Umfangs und der Erwähnung der Literaturquellen im Fließtext wird im Folgenden auf die Angabe der konkreten Literatur verzichtet und lediglich vermerkt, ob Literatur vorhanden und zuzuordnen ist.									
DVO 2014	Differentialtherapie Für intravenöse Bisphosphonate, Strontiumranelat und Denosumab fehlen größere randomisierte direkte Vergleichsstudien mit Frakturrendpunkten.							ja	11, 212

DVO 2014	Differentialtherapie Die einzelnen Präparate weisen Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik auf. Sie sind auch unterschiedlich gut bezüglich der Wirkung auf verschiedene Frakturen und der langfristigen Fraktursenkung bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Einnahme belegt. Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden.						11, 212					
DVO 2014	Differentialtherapie Bei allen therapierten Patienten sollte auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D geachtet werden, um eine bestmögliche Reduktion der Frakturinzidenz zu gewährleisten.			C			11, 176					
DVO 2014	Differentialtherapie Keine Empfehlung für eine Kombinationstherapie mangels Frakturdaten.			D			11, 228					
DVO 2014	Besondere Nebenwirkungen und Zusatzwirkungen von Osteoporose-Therapeutika Für die Gegenanzeigen, den Zulassungsstatus und andere hier nicht genannte Nebenwirkungen und Zusatzwirkungen wird auf die jeweilige Fachinformation verwiesen. Nebenwirkungen: Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100 ($\leq 10\%$), Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000 (1-0,1%), Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000 (0,1-0,01%), Sehr selten: weniger als 1 Behandelte von 10.000 ($< 0,01\%$)											
	<table border="1"> <tr> <td>Bisphosphonate</td> <td>Vorhofflimmern</td> <td>keine sichere Datenlage</td> </tr> <tr> <td>Bisphosphonate</td> <td>Karzinome</td> <td>gastrointestinal (Ösophagus- und Kolonkarzinom): kein sicherer Zusammenhang mit einer Bisphosphonat-Therapie; Assoziation mit einer verminderten Prävalenz von Mammakarzinom</td> </tr> </table>	Bisphosphonate	Vorhofflimmern	keine sichere Datenlage	Bisphosphonate	Karzinome	gastrointestinal (Ösophagus- und Kolonkarzinom): kein sicherer Zusammenhang mit einer Bisphosphonat-Therapie; Assoziation mit einer verminderten Prävalenz von Mammakarzinom	1++		C	ja ja	12, 218 12, 223
Bisphosphonate	Vorhofflimmern	keine sichere Datenlage										
Bisphosphonate	Karzinome	gastrointestinal (Ösophagus- und Kolonkarzinom): kein sicherer Zusammenhang mit einer Bisphosphonat-Therapie; Assoziation mit einer verminderten Prävalenz von Mammakarzinom										

	Bisphosphonate	Mortalität	Die Gabe von Zoledronat war in einer RCT mit einer verminderten Mortalität verbunden.	1-		B		ja	12, 216
	Bisphosphonate und Denosumab	Atypische Femurfrakturen	Selten. Auftreten vor allem bei einer Langzeittherapie	1-		B-D		ja	12, 217
	Bisphosphonate und Denosumab	Kiefernekrosen	Selten. Regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen mit geeigneten Präventionsmaßnahmen und gute Mundhygiene sind sinnvoll.	2b		C		ja	12, 220
	Bisphosphonate und Denosumab	Hypokalzämie	Selten schwere symptomatische Hypokalzämie, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Hypokalzämie	3		C		ja	12, 177, 223
	Raloxifen	Venöse Thromboembolien	Gelegentlich	1++				ja	12, 225

Raloxifen	Schlaganfälle	In einer Studie mit postmenopausalen Frauen mit manifester koronarer Herzerkrankung oder dokumentierten Risikofaktoren für eine KHK bzw. koronare Ereignisse: Kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität oder die Schlaganfall-assoziierte Mortalität, aber höhere Inzidenz tödlich verlaufender Schlaganfälle (HR 1,49: 95 %-KI 1-2,24, absolute Risikoerhöhung 0,7/10000 Frauenjahre)	3b			ja	12, 225
Raloxifen	Brustkrebs	Reduktion eines Risikos eines invasiven Mammakarzinoms (RR 0,44 (KI 0,27-0,71))	1++	A		ja	12, 225
Bazedoxifen	Venöse Thromboembolien	Gelegentlich					
Strontiumranelat	Myokardinfarkte	In einer gepoolten Analyse randomisierter plazebokontrollierter Studien an postmenopausalen Patientinnen höhere Anzahl an Myocardinfarkten (1,7 % versus 1,1 %), relatives Risiko 1,6 (KI 1,07-2,38).	1++			ja	12, 225
						ja	12, 227

	Strontiumranelat	Venöse Thromboembolien	In Phase III Studien war die über 5 Jahre beobachtete jährliche Inzidenz venöser Thromboembolien etwa 0,7 % mit einem relativen Risiko von 1,4 (KI 1,0-2,0) im Vergleich zu Plazebo.					ja	12, 227
--	------------------	------------------------	--	--	--	--	--	----	---------

Tabelle 15: Spezifische medikamentöse Therapie der sekundären Osteoporose

Leitlinie	Empfehlung	LoE	G-BA-Kategorie Ia/Ib	GoR	NVL-Kategorie A	Literatur	Seite
DVO 2014	<p>Medikamentöse Therapie der Osteoporose Grundlagen: spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation, fehlende Kontraindikationen, Beachtung der aktuellen Fachinformationen. Bei postmenopausalen Frauen, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alendronat (10 mg tgl.), - Risedronat (5 mg tgl.), - Teriparatid und - Zoledronat zugelassen, <p>bei Männern, die mit Glukokortikoiden behandelt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alendronat (10 mg tgl.) - Teriparatid und - Zoledronat 						10, 174 f. 10, 214
DVO 2014	<p>Medikamentöse Therapie der Osteoporose Denosumab ist zugelassen zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer Hormonablation bei Männern mit einem Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko.</p>						10, 214
DVO 2014	<p>Medikamentöse Therapie der Osteoporose In Bezug auf die medikamentöse Therapie anderer sekundärer Osteoporosen wird auf die Therapieempfehlung der jeweiligen Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften verwiesen.</p>						10, 215
DVO 2014	<p>Differentialtherapie Teriparatid hat in Studien zur Glukokortikoid-induzierten Osteoporose vertebrale Frakturen wirksamer verhindert als orale Bisphosphonate.</p>	1+		B		ja	11, 214

DVO 2014	Differentialtherapie Eine fachspezifische Therapie wird bei allen sekundären Osteoporoseformen empfohlen.						11, 214
-------------	---	--	--	--	--	--	---------

Tabelle 16: Therapie der manifesten Osteoporose

Leitlinie	Empfehlung	LoE	G-BA-Kategorie Ia/Ib	GoR	NVL-Kategorie A	Literatur	Seite
DVO 2014	Therapie von Schmerzen und funktionelle Einschränkungen Akute Wirbelfraktur: schnellstmögliche Mobilisierung, ggf. unter adäquater analgetischer Therapie	1++		D		ja	13, 229
DVO 2014	Therapie von Schmerzen und funktionelle Einschränkungen Die Analgesie sollte das Lebensalter und Komorbiditäten (insbes. Niereninsuffizienz) berücksichtigen.			D		ja	13, 229
DVO 2014	Therapie von Schmerzen und funktionelle Einschränkungen Erhöhung der Sturzrate unter Opiaten	2+		A		ja	13, 229
DVO 2014	Therapie von Schmerzen und funktionelle Einschränkungen Ggf. Wirbelsäulen-aufrichtende Orthese	1+		D		ja	13, 229
DVO 2014	Therapie von Schmerzen und funktionelle Einschränkungen Ggf. stationäre Behandlung			D			13, 230
DVO 2014	Kyphoplastie und Vertebroplastie Offene Beobachtungsstudien und randomisierte unverblindete Studien zeigen konsistent eine in den ersten 3-24 Monaten klinisch relevante zusätzliche schmerzlindernde Wirkung bei Patienten mit frischeren Wirbelkörperfrakturen mit einem Ausgangsschmerzgrad VAS > 5 bei denen eine konservative Schmerztherapie alleine keine ausreichende Linderung erbracht hat.	1++		B		ja	13, 233
DVO 2014	Kyphoplastie und Vertebroplastie Plazeboanteil unklar, da ähnliche Schmerzlinderung nach einer Scheinoperation in zwei RCTs.	1++		B		ja	13, 233

DVO 2014	<p>Kyphoplastie und Vertebroplastie Keine Langzeiterfahrung zu Nutzen / Risiken. Inkonsistente Datenlage bezüglich einer erhöhten Folgefrakturrate. Komplikationen: Bis zu 26 % asymptotische pulmonale Zementembolien und 72 % Leckage bei dünnflüssigem Zement bei Vertebroplastien in einer Studie beschrieben.</p>	1+		C		ja	13, 233 f.
DVO 2014	<p>Kyphoplastie und Vertebroplastie Empfehlung: Zentren, die diese Verfahren anwenden, sollten diese nur in Erwägung ziehen: 1. bei einem Schmerzscore (VAS) von > 5 2. nach einem erfolglosen, intensiven, dokumentierten konservativen Therapieversuch 3. nach Berücksichtigung anderer Schmerzursachen und 4. dokumentierter interdisziplinärer Einzelfalldiskussion</p>						13, 234
DVO 2014	<p>Differentialtherapie Eine direkte Vergleichsstudie zwischen Risedronat und Teriparatid bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und vertebralem Frakturen zeigte eine geringere Inzidenz vertebraler Frakturen für Teriparatid als für Risedronat. Frakturen wurden in dieser Studie rein explorativ erfasst. Ein großer Teil der Patienten in dieser Studie war mit Bisphosphonaten vorbehandelt, so dass eine effektivere Fraktursenkung von Teriparatid gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vorbehandlung mit Bisphosphonaten angenommen werden kann.</p>	1+		C		ja	11, 211

Tabelle 17: Therapiedauer und Verlaufskontrolle

Leitlinie	Empfehlung	LoE	G-BA-Kategorie Ia/Ib	GoR	NVL-Kategorie A	Literatur	Seite
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Dauer der Basistherapie Für die Dauer des hohen Frakturrisikos			D			15, 246
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Dauer der medikamentösen Therapie Durch den Wegfall eines oder mehrerer Risikofaktoren kommt es vermutlich zu einer entsprechenden Senkung des Frakturrisikos. In diesen Fällen sollte das Frakturrisiko 12-24 Monate nach Wegfall des Risikos erneut evaluiert werden.			A-D			15, 246 f.
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Dauer der medikamentösen Therapie Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Osteoporose liegt dagegen eine chronische Erkrankung mit einem dauerhaft erhöhten Frakturrisiko vor.						15, 247
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Dauer der medikamentösen Therapie Für die meisten Wirkstoffgruppen ist ein rascher Verlust der Wirksamkeit nach Absetzen anzunehmen. Bisphosphonate können dagegen zum Teil eine lange Verweildauer im Knochen haben (s. Langfassung), für die individuelle Entscheidung einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten sollten Nutzen und Risiken, die Art des Bisphosphonates, die Höhe des Frakturrisikos und der Therapieverlauf mit in die Überlegungen einbezogen werden.	I++		D		ja	15, 247 f.

DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer DXA-Verlaufsmessungen ohne eine medikamentöse Therapie Änderungen von 1,0 SD therapierelevant: erneute Messung nicht vor Ablauf von 2 Jahren, Adaptierung an das individuelle Risikoprofil						14, 241
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer DXA-Verlaufsmessungen ohne eine medikamentöse Therapie Bei T-Score > -1,0 sind in der Regel Messintervalle > 5 Jahre ausreichend						14, 241
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer DXA-Verlaufsmessungen ohne eine medikamentöse Therapie Im Falle von zu erwartenden rapiden Knochendichteverlusten (z. B. Glukokortikoidtherapie) sollten hiervon abweichend dem individuellen Risikoprofil des Patienten angepasste Knochendichtekontrollen vorgenommen werden.						14, 241
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Auffälligkeiten im Basislabor oder begründeter Verdacht auf Änderungen Laborkontrollen und ggf. weitere Abklärung			D			14, 239 f.
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Medikamentöse Osteoporosetherapie Anfänglich 3-6 monatliche Überprüfung von Verträglichkeit und Adhärenz, regelmäßige Überprüfung von Kontraindikationen						14, 238, 239
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Klinische Hinweise für eine Erkrankungsprogression unter einer medikamentösen Therapie, z. B. neu aufgetretene osteoporotische Frakturen Sofortige Reevaluation durch geeignete Methoden (z. B. DXA, Labor, Röntgen), Überprüfung der Therapieadhärenz. Bei neu aufgetretenen frakturverdächtigen Schmerzen in der WS bzw. bei Abnahme der Körpergröße um mehr als 2 cm seit der Eingangsuntersuchung: bildgebende Untersuchung zur Identifikation einer ersten / einer neuen Wirbelfraktur in Erwägung ziehen.			D			14, 242

DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer DXA-Verlaufsmessungen unter einer medikamentösen Therapie Ein genereller Zusatznutzen einer routinemäßigen Knochendichtekontrolle ist nicht belegt.			D			14, 241
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer DXA-Verlaufsmessungen unter einer medikamentösen Therapie Ein Nichtanstieg der Knochendichte unter einer antiresorptiven Medikation ist vor allem für die oralen Bisphosphonate und Raloxifen kein Hinweis auf eine verminderte fraktursenkende Wirkung.			B			14, 241
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Therapieversagen Es gibt keine evaluierten Kriterien für ein medikamentöses Therapieversagen. Ein Therapieversagen – mit der Konsequenz der Prüfung der Gründe (z. B. schlechte Adhärenz oder Resorption, Änderung der Risikokonstellationen) und ggf. der Umstellung auf eine andere Medikation ist aber zu erwägen: – wenn es unter einer Therapie mit Bazedoxifen, Bisphosphonaten, Denosumab, Raloxifen oder Strontiumranelat zu einem deutlichen Abfall der DXA-Knochendichte ($\geq 5\%$) kommt – wenn unter einer Therapie zwei oder mehr osteoporotische Frakturen innerhalb von 3 Jahren auftreten			D			15, 242
DVO 2014	Verlaufskontrollen / Therapiedauer Therapiewechsel Der Nutzen eines Therapiewechsels ohne Hinweis auf ein Therapieversagen ist nicht belegt.						15, 242

Tabelle 18: Kooperation der Versorgungssektoren

Leitlinie	Empfehlung	LoE	G-BA-Kategorie Ia/Ib	GoR	NVL-Kategorie A	Literatur	Seite
DVO 2014	Empfehlungen im Anschluss an die Basisdiagnostik Anamnestische, klinisch radiologische oder laborchemische Hinweise auf eine sekundäre Ursache einer Osteoporose oder Hinweise auf eine Grunderkrankung: Einbeziehung eines Fachspezialisten in die weitere Diagnostik und Therapie empfohlen						10, 175, 178
DVO 2014	Empfehlungen im Anschluss an die Basisdiagnostik T-Score < -3,5 bei jüngeren Patienten: Einbeziehung eines Fachspezialisten in die weitere Diagnostik und Therapie empfohlen			D			10, 178

Literaturverzeichnis

(1) Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 94, 1993:646–650

(2) Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843, Geneva: WHO 1994.

(3) P. Hadji; O. Bock; H. Resch; M. Kraenzlin; A Wang; T. Steinle; C Eisen. Reduction of fracture risk with denosumab among women with osteoporosis with or without need for treatment according to DVO 2009 guideline. A subgroup analysis of the FREEDOM trial. *Osteologie.* 2013; 22: 39–45.

Evidenzgrad 2b Oxford

(4) DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. *Osteologie* 2006; 15: 198-217.

(5) Osteoporose-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie – bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Hrsg. DVO, Schattauer Verlag, Stuttgart 2006

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

Evidenzgrad 2b Oxford

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

Evidenzgrad 1a Oxford

(8) Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, Silman AJ. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone.* 2003; Oct;33(4):505-13. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(9) Keine Autoren genannt. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res.* 2002; Dec;17(12):2214-21. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(10) Reeve J, Lunt M, Felsenberg D, Silman AJ, Scheidt-Nave C, Poor G, Gennari C, Weber K, Lorenc R, Masaryk P, Cannata JB, Dequeker J, Reid DM, Pols HA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Miazgowski T, Bhalla A, Bruges Armas J, Eastell R, Lopes-Vaz A, Lyritis G, Jajic I, Woolf AD, Banzer D, Reisinger W, Todd CJ, Felsch B, Havelka S, Hozowski K, Janott J, Johnell O, Raspe HH, Yershova OB, Kanis JA, Armbrecht G, Finn JD, Gowin W, O'Neill TW; European Prospective Osteoporosis Study Group. Determinants of the size of incident vertebral deformities in European men and women in the sixth to ninth decades of age: the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2003; Sep;18(9):1664-73. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (11) Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003; Oct;33(4):522-32. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (12) Van Der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2004; Jul;19(7):1172-1180. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (13) Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007; 18(12):1617-24. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (14) Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, Nevitt MC, Cummings SR. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA*. 2007; Dec 19;298(23):2761-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (15) Cooper C, Atkinson EJ, O Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res*. 1992; 7:221-227. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (16) Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int*. 2000; 11(7):577-82. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (17) Majumdar SR, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, Siminoski KG, Hanley DA, Rowe BH. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med*. 2005; Apr 25;165(8):905-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (18) Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res*. 2005; Aug;20(8):1349-55. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (19) Chapurlat RD, Bauer DC, Nevitt M, Stone K, Cummings SR. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. *The Study of Osteoporotic Fractures*. *Osteoporos Int*. 2003; Feb;14(2):130-6. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (20) Chu SP, Kelsey JL, Keegan TH, Sternfeld B, Prill M, Quesenberry CP, Sidney S. Risk factors for proximal humerus fracture. *Am J Epidemiol*. 2004; Aug 15;160(4):360-7. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (21) Colon-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, Fredman L, Magaziner J, Zimmerman S, Lyles KW. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int*. 2003; Nov; 14(11):879-83. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (22) Cuddihy M-T, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton III LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 1999; 9:469-475. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (23) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; Mar 23;332(12):767-73. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (24) Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005; Jan;20(1):131-40. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (25) Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. *QJM.* 2004; Sep;97(9):569-74. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (26) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004; Aug;35(2):375-82. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (27) Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR; Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2003; Nov;18(11):1947-54. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (28) Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, Bowman PJ, Ensrud KE. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc.* 2004; Sep;52(9):1479-86. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (29) Van Der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2004; Jul;19(7):1172-1180. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (30) van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? a British cohort study. *Osteoporos Int.* 2002; 13:624-629. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (31) Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporos Int.* 2006; 17(3):471-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (32) Pluijm S, Koes B, de Laet C, Van Schoor N, Kuchuk N, Rivadeneira F, Mackenbach J, Lips P, Pols H, Steyerberg E. A Simple Risk Score for the Assessment of Absolute Fracture Risk in General Practice Based on Two Longitudinal Studies. *J Bone Miner Res.* 2009; May;24(5):768-74. doi: 10.1359/jbmr.081244. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (33) Ismail AA, Silman AJ, Reeve J, Kaptoge S, O'neill TW, Rib fractures predict incident limb fractures: results from the European prospective osteoporosis study. *Osteoporos Int.* 2006; 17(1):41-5. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (34) Schott AM, Hans D, Duboeuf F, Dargent-Molina P, Hajri T, Breart G, Meunier PJ. Quantitative ultrasound parameters as well as bone mineral density are better predictors of trochanteric than cervical hip fractures in elderly women. Results from the EPIDOS study. *Bone*. 2005; Dec;37(6):858-63. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (35) Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA*. 2007; Jan 24;297(4):387-94. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (36) Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in non-osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; Mar;92(3):955-62. Epub 2006 Dec 12. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (37) Eklund F, Nordström A, Björnstig U, Nordström P. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. *Bone*. 2009; Oct;45(4):808-13. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.024. Epub 2009 Jun 30. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (38) Bow CH, Tsang SW, Loong CH, Soong CS, Yeung SC, Kung AW. Bone mineral density enhances use of clinical risk factors in predicting ten-year risk of osteoporotic fractures in Chinese men: the Hong Kong Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2011; Nov;22(11):2799-807. doi: 10.1007/s00198-010-1490-0. Epub 2011 Jan 14. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (39) Pritchard JM, Giangregorio LM, Ioannidis G, Papaioannou A, Adachi JD, Leslie WD. Ankle fractures do not predict osteoporotic fractures in women with or without diabetes. *Osteoporos Int*. 2012; Mar;23(3):957-62. doi: 10.1007/s00198-011-1648-4. Epub 2011 May 12. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (40) Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Díez-Perez A, Greenspan SL, Lacroix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Lindsay R. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *J Bone Miner Res*. 2012; Mar;27(3):645-53. doi: 10.1002/jbmr.1476. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (41) Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000; 15:993–1000. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (42) Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fracture and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol*. 2000; 39:1383–1389. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (43) Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HG. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51:601–607. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (44) Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002; 13:777–787. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(45) Sugiyama T1, Suzuki S, Yoshida T, Mayama T, Hashimoto N, Suyama K, Tanaka T, Sueishi M, Tatsuno I. Age, initial dose and dose increase are independent risk factors for symptomatic vertebral fractures in glucocorticoid-treated male patients. *Intern Med.* 2011; 50(8):817-24. Epub 2011 Apr 15. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(46) Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 129-137. **Evidenzgrad 2a Oxford**

(47) Carbone LD, Johnson KC, Robbins J, Larson JC, Curb JD, Watson K, Gass M, Lacroix AZ. Antiepileptic Drug Use, Falls, Fractures and BMD in Postmenopausal Women: Findings from the Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res.* 2010; Apr;25(4):873-81. doi: 10.1359/jbmr.091027. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(48) Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, Spain W. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol.* 2002; May; 59(5):781-6. **Evidenzgrad 3 SIGN**

(49) Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, Bowman PJ, Whooley MA, Bauer DC, Schwartz AV, Hanlon JT, Nevitt MC; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2002; Oct; 50(10):1629-37. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(50) Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med.* 2004; Feb; 71 Suppl 2:S42-8. **Evidenzgrad 5 Oxford**

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

(52) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004; Nov;45(11):1330-7. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(53) Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int.* 2007; Feb;18(2):129-42. Epub 2006 Nov 8. **Evidenzgrad 5 Oxford**

(54) Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol.* 2007; Dec;14(4):196-200. **Evidenzgrad 5 Oxford.**

(55) Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2005; Nov;112(5):277-86. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(56) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2012; May 22;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(57) Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study.* *Osteoporos Int.* 1999; 9(1):45-54. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

(59) Lim JS, Kim SB, Bang HY, Cheon GJ, Lee JI. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2007; Dec 28;13 (48):6492-7. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(60) Melton LJ 3rd, Crowson CS, Khosla S, O'Fallon WM. Fracture risk after surgery for peptic ulcer disease: a population-based cohort study. *Bone.* 1999; Jul;25(1):61-7. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(61) Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoecck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146:51-56. **Evidenzgrad 3 Oxford**

(62) Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A. Skeletal involvement in adult patients with endogenous hypercortisolism. *J Endocrinol Invest.* 2008; Mar;31(3):267-76. **Evidenzgrad 5 Oxford**

(63) Dekkers OM1, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP, Pereira AM, Sørensen HT. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; Jun;98(6):2277-84. doi: 10.1210/jc.2012-3582. Epub 2013 Mar 26. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(64) Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, Klain M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; May;91(5):1779-84. Epub 2006 Mar 7. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(65) Tauchmanová L, Pivonello R, De Martino MC, Rusciano A, De Leo M, Ruosi C, Mainolfi C, Lombardi G, Salvatore M, Colao A. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur J Endocrinol.* 2007; Sep;157(3):359-66. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(66) Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; May;89(5):2237-41. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(67) Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Iorio L, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; Sep;94(9):3207-14. Epub 2009 Jun 23. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(68) Morelli V1, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, Della Casa S, Arosio M, Ambrosi B, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2011; Aug;26(8):1816-21. doi: 10.1002/jbmr.398. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (69) Khosla S, Melton III LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:1700-1707. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (70) Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001; 12(10):811-22. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (71) Khosla S, Melton J 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002; Nov;17 Suppl 2:N103-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (72) De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; Sep;155(3):415-420. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (73) Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab.* 2004; 22(5):491-5. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (74) Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, Banti C, Del Fiacco R, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C. Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; Jul;94(7):2306-12. doi: 10.1210/jc.2008-2006. Epub 2009 Apr 28. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (75) Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000; Sep 9;321(7261):598-602. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (76) Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Nationwide Follow-up Study of 1201 Patients. *World J Surg.* 2003; Mar;27(3):343-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (77) Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003; Sep 6;327(7414):530-4. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (78) Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med.* 2004; Jan;255(1):108-14. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (79) Sankaran S1, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; Apr;95(4):1653-62. doi: 10.1210/jc.2009-2384. Epub 2010 Feb 3. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (80) Kenny AM, MacGillivray DC, Pilbeam CC, Crombie HD, Raisz LG. Fracture incidence in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1995; Jul;118(1):109-14. **Evidenzgrad 3b Oxford**

- (81) Nordenstrom E, Westerdahl J, Lindergard B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002; Dec;26(12):1463-7. Epub 2002 Sep 26. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (82) Wilson RJ, Rao S, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt AM. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med.* 1988; Dec 15;109(12):959-62. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (83) Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessen T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med.* 1993; Dec;234(6):585-93. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (84) Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fractures in female patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005; Sep;153(3):373-8. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (85) Schwartz AV; Sellmeyer DE; Ensrud KE; et al for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:32-8. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (86) Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007; Apr;18(4):427-44. Epub 2006 Oct 27. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (87) Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in sweden. *Diabetes Care.* 2005; Dec;28(12):2850-5. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (88) Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109, Suppl 2:S493-514. **Evidenzgrad 5 Oxford**
- (89) Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007; Sep 1;166(5):495-505. Epub 2007 Jun 16. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (90) 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; Feb;29(2):306-11. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (91) Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the nurses' health study. *Diabetes Care.* 2006; Jul;29(7):1573-8. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (92) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2012; May 22;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(93) Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, Ahmed SF, Cleland S, Leese GP, Lindsay RS, McKnight J, Pearson D, Philip S, Wild SH, Colhoun HM. Contemporary Risk of Hip Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes: A National Registry Study from Scotland. *J Bone Miner Res.* 2013; Oct 23. doi: 10.1002/jbmr.2118. [Epub ahead of print] 2014 May;29(5):1054-60. doi: 10.1002/jbmr.2118.

Evidenzgrad 2b Oxford

(94) Johannsson G, Ohlsson C Growth hormone therapy and fracture risk in the growth hormone-deficient adult. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998; 12:233–250. **Evidenzgrad 5 Oxford**

(95) Wüster C. Fracture rates in patients with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2000; 54(Suppl 1):31–35. **Evidenzgrad 5 Oxford**

(96) Wüster C, Slenczka E, Ziegler R. Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: Need for additional growth hormone substitution? *Klin Wochenschr.* 1991; 69:769–773. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(97) Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997; 137:240–245. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(98) Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P, on behalf of the KIMS Study Group and the KIMS International Board. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2001; 16:398-405.

Evidenzgrad 4 Oxford

(99) Mazziotti Gherardo, Bianchi Antonio, Bonadonna Stefania, Nuzzo Monica, Cimino Vincenzo, Fusco Alessandra, De Marinis Laura, and Giustina Andrea. Increased Prevalence of Radiological Spinal Deformities in Adult Patients With GH Deficiency: Influence of GH Replacement Therapy. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:520–528. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(100) Vestergaard Peter, Jørgensen Jens Otto L, Hagen Claus, Hoeck Hans Christian, Laurberg Peter, Rejnmark Lars, Brixen Kim, Weeke Jørgen, Andersen Marianne, Conceicao Flavia L., Nielsen Torben Leo and Mosekilde Leif. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas – a case-control study. *Clinical Endocrinology.* 2002; 56, 159–167 **Evidenzgrad 4 Oxford**

(101) Colon-Emeric CS, Pieper CF, Artz MB. Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? development an validation of a clinical tool. *Osteoporos Int.* 2002; Dec;13(12):955-61. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(102) Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso Study: body height, body mass index und fractures. *Osteoporos Int.* 1998; 8(5):436-42. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(103) van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int.* 2001; 12(8):630-8. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (104) Langlois JA, Mussolino ME, Visser M, Looker AC, Harris T, Madans J. Weight loss from maximum body weight among middle-aged and older white women and the risk of hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporos Int.* 2001; 12(9):763-8. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (105) Langlois JA, Harris T, Looker AC, Madans J. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med.* 1996; May 13; 156(9):989-94. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (106) Chao DI, Espeland MA, Farmer D, Register TC, Lenchik L, Applegate WB, Ettinger WH Jr. Effect of voluntary weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48:753-9. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (107) Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR; The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and Unintentional Weight Loss Increase Bone Loss and Hip Fracture Risk in Older Women. *J Am Geriatr Soc.* 2003; Dec;51(12):1740-1747. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (108) Farahmand BY, Michaelsson K, Baron JA, Persson PG, Ljunghall S. Body size and hip fracture risk. Swedish Hip Fracture Study Group. *Epidemiology.* 2000; Mar; 11(2):214-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (109) IOM (Institute of Medicine): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press, Washington, DC (2011). **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (110) Morris MS, Jacques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans. *Bone.* 2005; Aug; 37 (2):234-42. Epub 2005 Jun 8. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (111) McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Fredman L, Tucker KL, Samelson EJ, Kiel DP, Cupples LA, Hannan MT. Plasma B vitamins, homocysteine and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; Jun;93(6):2206-12. doi: 10.1210/jc.2007-2710. Epub 2008 Mar 25. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (112) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; Feb;16(2):155-62. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (113) Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ.* 1997; 315:841-846. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (114) Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005; Jan;20(1):131-40. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (115) Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2003; Dec;254(6):572-83. **Evidenzgrad 1a Oxford**

- (116) Pluijm S, Koes B, de Laet C, Van Schoor N, Kuchuk N, Rivadeneira F, Mackenbach J, Lips P, Pols H, Steyerberg E. A Simple Risk Score for the Assessment of Absolute Fracture Risk in General Practice Based on Two Longitudinal Studies. *J Bone Miner Res.* 2009; May;24(5):768-74. doi: 10.1359/jbmr.081244. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (117) Taes Y, Lapauw B, Vanbillemont G, Bogaert V, De Bacquer D, Goemaere S, Zmierzak H, Kaufman JM. Early Smoking is Associated with Peak Bone Mass and Prevalent Fractures in Young Healthy Men. *J Bone Miner Res.* 2010; Feb;25(2):379-87. doi: 10.1359/jbmr.090809. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (118) Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E, Johansson H, Kanis JA, Ljunggren O, Karlsson M, Rosengren B, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C, Mellström D. Smoking Predicts Incident Fractures in Elderly Men: Mr OS Sweden. *J Bone Miner Res.* 2010; May;25(5):1010-6. doi: 10.1359/jbmr.091112. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (119) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2012; May 22;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (120) Howe TE1, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; Jul 6;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (121) Rikkinen T, Salovaara K, Sirola J, Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Jurvelin J, Honkanen R, Alhava E, Kröger H. Physical activity slows femoral bone loss but promotes wrist fractures in postmenopausal women - a 15 -year follow-up of ostpre study. *J Bone Miner Res.* 2010; Nov;25(11):2332-40, 2010 Jun 7. Epub ahead of print. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (122) Nikander R, Gagnon C, Dunstan DW, Magliano DJ, Ebeling PR, Lu ZX, Zimmet PZ, Shaw JE, Daly RM. Frequent walking, but not total physical activity, is associated with increased fracture incidence: A 5-year follow-up of an Australian population based prospective study (AusDiab). *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1638-47. doi Feb 15. doi: 10.1002/jbmr.363. Epub ahead of print. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (123) Lai JK, Lucas RM, Armstrong M, Banks E. Prospective observational study of physical functioning, physical activity, and time outdoors and the risk of hip fracture: A population-based cohort study of 158,057 older adults in the 45 and up study. *J Bone Miner Res.* 2013; Oct;28(10):2222-31. doi: 10.1002/jbmr.1963. **Evidenzgrad 2+SIGN**
- (124) <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm176623.pdf>
- (125) Lewiecki EM. Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs.* 2011; Apr 16;71(6):791-814. doi: 10.2165/11585470-000000000-00000. **Evidenzgrad 3 SIGN**
- (126) Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012; Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7. Epub 2012 Jan 12. **Evidenzgrad 3+ SIGN**

(127) Díez-Pérez A, Olmos J, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón J, Pérez-Cano R, Muñoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caeiro-Rey J, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, González-Macías J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012; Apr;27(4):817-24. doi: 10.1002/jbmr.1496.

Evidenzgrad 3+ SIGN

(128) Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995; Nov 30;333(22):1437-43.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(129) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE.

Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996; Dec 7;348(9041):1535-

41. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(130) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998; Dec 23-30; 280(24):2077-82. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(131) Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. 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. Foxamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999; 9(5):461-8. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(132) Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 1997; Dec 8-22;157(22):2617-24. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(133) Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D; for the FIT Research Group. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005; Jun;20(6):971-6. 18. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(134) Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296:2927–2938. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(135) Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM; FLEX Research Group. Efficacy of Continued Alendronate for Fractures in Women With and Without Prevalent Vertebral Fracture: The FLEX Trial *J Bone Miner Res*. 2010; May;25(5):976-82. doi: 10.1002/jbmr.11. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(136) Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Rev*. 2002; 23:508-516. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(137) Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; Jan 23;(1):CD001155. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(138) Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjærg CS, Felsenberg D, Mairon N, Constantine GD, Adachi JD; Bazedoxifene Study Group. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fracture in postmenopausal women with osteoporosis. Results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int*. 2012; Jan 23(1): 351-63, Epub 2011 Jul 21. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(139) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; Aug 20;361(8):756-65. Epub 2009 Aug 11. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(140) McClung M, Boonen S, Törring O, Roux C, Rizzoli R, Bone H, Benhamou CL, Lems W, Minisola S, Halse J, Hoecck H, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings S. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2012; Jan;27(1):211-8. doi: 10.1002/jbmr.536. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(141) Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S. The effect of 3 or 6 years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*. 2012; Mar;27(3):694-701. doi: 10.1002/jbmr.1479. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(142) von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE, Xie F. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; Oct;41(2):178-86. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.03.005. Epub 2011 May 26., **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(143) Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004; Oct;15(10):792-8. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(144) Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, Wasnich RD, Watts NB, Schimmer RC, Recker RR. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin*. 2005; Mar;21(3):391-402. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(145) Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; Aug;19(8):1241-9. **Evidenzgrad 1++SIGN**

(146) 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; Nov;37(5):651-4. Epub 2005 Aug 25. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(147) 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; Jan;24(1):237-45. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(148) Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, Miller PD, Papapoulos S, Reginster JY, Sambrook PN, Silverman S, Siris E, Adachi JD. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*. 2009; Feb;20(2):291-7. doi: 10.1007/s00198-008-0653-8. Epub 2008 Jul 29. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(149) Miller PD, Recker RR, Harris S, Silverman S, Felsenberg D, Reginster J, Day BM, Barr C, Masanauskaite D. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporos Int*. 2014; Jan;25(1):349-57. doi: 10.1007/s00198-013-2518-z. Epub 2013 Oct 18. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(150) Torgerson DJ, S Bell-Syer. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001; 285: 2891-2897. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(151) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002; 288:321-33.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(152) Hulley S1, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group.. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA*. 2002; 288:58-66.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(153) Cauley JA, J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 290:1729-38.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(154) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:1701–1712.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(155) Bagger Yu Z, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Kanis J, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*. 2004; 34:728–735.

Evidenzgrad 1- SIGN

(156) Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, Robbins JA, Lewis CE, Beresford SA, Ko MG, Naughton MJ, Satterfield S, Bassford T; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006; Jun;21(6):817-28.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(157) Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, Saarikoski S. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas*. 2008; Sep-Oct;61(1-2):85-94.

Evidenzgrad 1++ SIGN

- (158) Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; Jul 11;7:CD004143. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (159) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA.* 1999; Oct 13;282(14):1344-52. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (160) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int.* 2000; 11(1):83-91. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (161) McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med.* 2001; Feb 1; 344(5):333-40. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (162) Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, Alsayed N, Isaia G, Davie MW, Chesnut CH 3rd. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2002; 13(6):501-5. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (163) Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int.* 2008; May;19(5):681-6. Epub 2007 Oct 30. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (164) Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, Calligeros D, Felsenberg D. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; Feb;88(2):542-9. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (165) Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74, Number 2 April 2004 129 – 135. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (166) Boonen S, Klemes AB, Zhou X, Lindsay R. Assessment of the relationship between age and the effect of risedronate treatment in women with postmenopausal osteoporosis: a pooled analysis of four studies. *J Am Geriatr Soc.* 2010; Apr;58(4):658-63. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02763.x. Epub 2010 Mar 22. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

- (167) 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; Jun;18(6):1051-6. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (168) Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi J, Guyatt G. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4:CD004523.
Evidenzgrad 1++ SIGN
- (169) Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH 3rd. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. *Aging Clin Exp Res.* 2005; Apr;17(2):150-6. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (170) 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; Oct;16(10):1291-8. Epub 2005 Jun 29. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (171) Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone.* 2003; Feb;32(2):120-6. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (172) Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 74, Number 2 April 2004; 129 – 135.
Evidenzgrad 1- SIGN
- (173) 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; Dec; 75(6):462-8. **Evidenzgrad 2++ SIGN**
- (174) Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2005; May; 16(5):475-82.
Evidenzgrad 1- SIGN
- (175) Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; Jan 23;(1):CD004523,
Evidenzgrad 1++ SIGN
- (176) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; May 10; 344(19):1434-41. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

- (177) Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet*. 1997; 350:550-555. **Evidenzgrad 1- SIGN**
- (178) Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res*. 2001; 16:925-931. **Evidenzgrad 1-SIGN**
- (179) Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004; Oct 11; 164(18):2024-30. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (180) Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass EV, Krege JH. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum*. 2004; Dec;50(12):4028-34. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (181) Prince R1, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1507-1511. Published online on May 2, 2005. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (182) Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; Mar;90(3):1583-7. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (183) Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desai D, Krege JH, Rosen CJ. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc*. 2006; May;54(5):782-9. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (184) Genant H, Siris E, Crans GG, Desai D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone*. 2005; Aug;37(2):170-4. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (185) Delmas PD, Licata AA, Reginster JY, Crans GG, Chen P, Misurski DA, Wagman RB, Mitlak BH. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover. *Bone*. 2006; Aug;39(2):237-43. Epub 2006 Mar 24. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(186) Lindsay R, Miller P, Pohl G, Glass EV, Chen P, Krege JH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009; Jun;20(6):943-8. doi: 10.1007/s00198-008-0766-0. Epub 2008 Oct 16. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(187) Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA, Sebba A, Chen P, Wong M, Krohn K. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2009; Jun;24(6):1125-31. doi: 10.1359/jbmr.081256. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(188) Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D, Murray T, Hodsmann A; Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ.* 2006; Jul 4;175(1):52-9. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(189) Krege J, Wan X. Teriparatide and the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis *Bone.* 2012; Jan;50(1):161-4. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.018. Epub 2011 Oct.22, **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(190) Nakamura T, Tsujimoto M, Hamaya E, Sowa H, Chen P. Consistency of fracture risk reduction in Japanese and Caucasian osteoporosis patients treated with teriparatide: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2012; May;30(3):321-5. doi: 10.1007/s00774-011-0313-5. Epub 2011 Sep 21. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(191) Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Krege JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2012; Aug;23(8):2141-50. doi: 10.1007/s00198-011-1856-y. Epub 2011 Dec 13. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(192) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-645. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(193) Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW Jr, Sarkar S, Fuerst T, Seccrest RJ, Pavo I. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33:293-300. **Evidenzgrad 1+ Oxford**

(194) 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; 162:1140-1143, **Evidenzgrad 1+ Oxford**

(195) Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003; 33:522–532. **Evidenzgrad 1-SIGN**

(196) Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(8):3609-17. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(197) Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR; for the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005; Sep;20(9):1514-24. Epub 2005 May 16. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(198) Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, Zhao Q, Agnusdei D, Cauley JA. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res*. 2008; Jan;23(1):112-20. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(199) Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M, Harper KD, Genant HK. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. Osteoporos Int*. 2002; Nov;13(11):907-13. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(200) Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res*. 2004; May;19(5):764-72. **Evidenzgrad 1+, SIGN**

(201) Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD, MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE randomized trial. *JAMA*. 2002; 287:847–857. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(202) Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX(R). *Bone*. 2010; Oct;47(4):729-35. doi: 10.1016/j.bone.2010.06.009. Epub 2010 Jun 18. **Evidenzgrad 1-SIGN**

- (203) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006; Jul 13;355(2):125-37. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (204) Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, Zhao Q, Agnusdei D, Cauley JA. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial.. *J Bone Miner Res*. 2008; Jan; 23(1):112-20. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (205) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis (SOTI) *N Engl J Med*. 2004; Jan 29; 350(5):459-68. **Evidenzgrad 1++**
- (206) Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; May;90(5):2816-22. Epub 2005 Feb 22. **Evidenzgrad 1++**
- (207) Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res*. 2006; Apr;21(4):536-42. Epub 2006 Apr 5. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (208) Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, Hoszowski K, Varela AR, Fiore C, Brixen K, Reginster JY, Boonen S. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res*. 2006; Jul;21(7):1113-20. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (209) Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, Benhamou CL, Kaufman JM, Reginster JY. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone*. 2010; Apr;46(4):1038-42. doi: 10.1016/j.bone.2009.12.006. Epub 2009 Dec 21. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (210) Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Cannata Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; Dec;67(12):1736-8. doi: 10.1136/ard.2008.094516. Epub 2008 Aug 19. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

- (211) Rolland Y, Van Kan GA, Gillette-Guyonnet S, Roux C, Boonen S, Vellas B. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women. *Bone*. 2011; Feb;48(2):332-8. doi: **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (212) Collette J, Bruyère O, Kaufman JM, Lorenc R, Felsenberg D, Spector TD, Diaz-Curiel M, Boonen S, Reginster JY. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporos Int*. 2010; Feb;21(2):233-41. doi: 10.1007/s00198-009-0940-z. Epub 2009 May 13. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (213) Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). *Osteoporos Int*. 2011; Aug;22(8):2347-55. doi: 10.1007/s00198-010-1474-0. Epub 2011 Feb 2. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (214) Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delmas PD, Meunier PJ. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008; May 31;58(6):1687-1695]. **Evidenzgrad 1- SIGN**
- (215) Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark JD, Collette J, Reginster JY. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009; Oct;20(10):1663-73. doi: 10.1007/s00198-008-0825-6. Epub 2009 Jan 20. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (216) Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone*. 2009; Dec;45(6):1059-64. doi: 10.1016/j.bone.2009.08.004. Epub 2009 Aug 11. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (217) Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012; Mar;23(3):1115-22. doi: 10.1007/s00198-011-1847-z. Epub 2011 Nov 29. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (218) O'donnell S, Cranney A, Wells G, Adachi J, Reginster J. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Oct 18;(4):CD005326. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (219) 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; Oct;16(10):1291-8. Epub 2005 Jun 29. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(220) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; May 3;356(18):1809-22.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(221) Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2007; Nov 1;357(18):1799-809. Epub 2007 Sep 17. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(222) Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013; Dec;29(12):1005-14. doi: 10.3109/09513590.2013.813468. Epub 2013 Sep 25. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(223) Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Lavecchia C, Hu H, Boonen S, Mesenbrink P. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2009; Jul;24(7):1308-13. doi: 10.1359/jbmr.090209. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(224) Delmas P, Munoz F, Black D, Cosman F, Boonen S, Watts N, Kendler D, Eriksen E, Mesenbrink P, Eastell R; for the HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009; Sep;24(9):1544-51. doi: 10.1359/jbmr.090310. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(225) Boonen S, Eastell R, Su G, Mesenbrink P, Cosman F, Cauley JA, Reid IR, Claessens F, Vanderschueren D, Lyles KW, Black DM. Time-to-onset of antifracture efficacy and year-by-year persistence of effect of zoledronic acid in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2012; Jul;27(7):1487-93. doi: 10.1002/jbmr.1605. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(226) Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, Mesenbrink P, Haentjens P, Lyles KW. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2010; Feb;58(2):292-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02673.x. Epub 2010 Jan 8. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(227) Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez R, Tan M, Ruzzycky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012; Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(228) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol- Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008; Aug 14;359(7):697-708.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(229) Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000; Aug 31;343(9):604-10. **Evidenzgrad 1++ SIGN in Bezug auf die Knochendichte**

(230) Sawka AM1, 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; Jul 11;6:39. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(231) Zhong ZM, Chen JT. Anti-fracture efficacy of risedronic Acid in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2009; 29(5):349-57. doi: 10.2165/00044011-200929050-00007. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(232) Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int.* 2009; Jan;29(3):311-5. doi: 10.1007/s00296-008-0689-2. Epub 2008 Sep 2. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(233) Boonen S1, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 2009; Apr;24(4):719-25. doi: 10.1359/jbmr.081214, **Evidenzgrad 1++ SIGN in Bezug auf die Knochendichte**

(234) Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, Goemaere S, Josse R, Palacios S, Ringe JD, Felsenberg D, Boonen S. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; Feb;98(2):592-601. doi: 10.1210/jc.2012-3048. Epub 2013 Jan 22. **Evidenzgrad 1++ für Knochendichte**

(235) Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, Rizzoli R, Lipschitz S, Dimai HP, Witvrouw R, Eriksen E, Brixen K, Russo L, Claessens F, Papanastasiou P, Antunez O, Su G, Bucci-Rechtweg C, Hruska J, Incera E, Vanderschueren D, Orwoll E. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012; Nov;367(18):1714-23. doi: 10.1056/NEJMoa1204061. **Evidenzgrad 1++**

(236) Orwoll E, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, Bucci-Rechtweg C, Readie A, Mesenbrink P, Weinstein RS. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2010; Oct;25(10):2239-50. doi: 10.1002/jbmr.119. **Evidenzgrad 1++ SIGN für die Knochendichte**

(237) Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2007; Nov 1;357(18):1799-809. Epub 2007 Sep 17. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(238) Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, Lindsay R, Mitlak BH. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2005; May;16(5):510-6. Epub 2004 Aug 18. **Evidenzgrad 1++** (in Untergruppen signifikant in Bezug auf vertebrale Frakturen)

(239) Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003; 349:1216-26. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

Domäne 5: Anwendbarkeit

18. Mögliche förderliche und hinderliche Faktoren für die Anwendung der Leitlinie werden beschrieben.
19. Die Leitlinie macht Vorschläge und / oder benennt Instrumente, die die Anwendung der Leitlinienempfehlungen unterstützen.
20. Die möglichen finanziellen Auswirkungen der Leitlinienempfehlungen wurden berücksichtigt.
21. Die Leitlinie nennt Messgrößen für die Bewertung der Prozess- und / oder Ergebnisqualität.

Anwendbarkeit

18. Mögliche förderliche und hinderliche Faktoren für die Anwendung der Leitlinie werden beschrieben.

1 trifft überhaupt nicht zu	2	3	4	5	6	7 trifft vollständig zu
--------------------------------------	---	---	---	---	---	--

Zur Implementierung in den Praxisalltag stellt die Leitlinienkommission neben der Kurzfassung auch eine Kitteltaschenversion mit dezidiertem Handlungsablauf zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose zur Verfügung. Ein außergewöhnlicher apparativer Aufwand besteht nicht. Hinweis auf Verfügbarkeit der DXA-Messung ist vorhanden.

Gebrauchsanleitung:

Die Anwendung von Leitlinienempfehlungen kann durch förderliche und hinderliche Faktoren beeinflusst werden. Zum Beispiel:

- i. Eine Apoplexie-Leitlinie empfiehlt, dass die Versorgung von Schlaganfallpatienten von spezialisierten Stroke Units koordiniert werden sollte. Um dies zu ermöglichen, ist in einer Region möglicherweise eine zusätzliche Vergütung für Stroke Units notwendig.
- ii. In einer hausärztlichen Diabetesleitlinie wird gefordert, dass sich die Patienten regelmäßig in spezialisierten Diabeteskliniken vorstellen. Möglicherweise sind in einer Region zu wenige spezialisierte Ärzte vorhanden, um eine entsprechende Versorgung sicherzustellen.

Wo gesucht werden sollte:

Es sollten die Abschnitte / Kapitel der Leitlinie zur Verbreitung bzw. Implementierung der Leitlinie untersucht werden. Manchmal werden auch zusätzliche Dokumente mit spezifischen Strategien zur Verbreitung und Implementierung der Leitlinie erstellt.

Beispiele für Titel der relevanten Abschnitte in der Leitlinie sind: Barrieren, Anwendung der Leitlinie und Qualitätsindikatoren.

Wie bewertet werden sollte:

Das Item beinhaltet folgende KRITERIEN:

- Darstellung von förderlichen und hinderlichen Faktoren, die berücksichtigt wurden
- Vorgehensweise zur Beschaffung von Informationen zu förderlichen und hinderlichen Faktoren (z. B. Befragung von Interessengruppen, Pilottesting der Leitlinie vor ihrer Implementierung)
- Beschreibungen der identifizierten förderlichen und hinderlichen Faktoren (z. B. verfügt die Anwenderzielgruppe über die notwendigen Qualifikationen, um die empfohlenen Handlungen auszuführen, es fehlt aber eine ausreichende apparative Ausstattung, um sicherzustellen, dass alle berechtigten Personen eine Mammografie erhalten können)
- Beschreibung, wie die Informationen zu förderlichen und hinderlichen Faktoren bei der Leitlinienerstellung und / oder der Formulierung der Empfehlungen genutzt wurden

Zusätzliche ÜBERLEGUNGEN:

- Werden förderliche oder hinderliche Faktoren gut beschrieben? Sind die Beschreibungen klar und präzise?
- Sind die gesuchten Inhalte in der Leitlinie leicht zu finden?
- Gibt die Leitlinie

Anwendbarkeit

19. Die Leitlinie macht Vorschläge und / oder benennt Instrumente, die die Anwendung der Leitlinienempfehlungen unterstützen.

1 trifft überhaupt nicht zu	2	3	4	5 	6	7 trifft vollständig zu
--------------------------------------	---	---	---	---	---	----------------------------------

Bemerkungen

Trifft zumindest teilweise zu. In der DVO-LL 2014 sind auf Seite 175 Faktoren für die Anwendung der Leitlinie beschrieben. Eine Kurzfassung der LL ist enthalten, Algorithmen zur Diagnose und Therapie sind enthalten. Die LL richtet sich nicht an Patienten, für sie sind für Laien verständliche Informationsquellen angegeben.

Gebrauchsanleitung:

Für eine erfolgreiche Umsetzung von Leitlinien muss die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie mit zusätzlichen Materialien unterstützt werden. Dabei kann es sich um folgende Materialien handeln: Kurzfassung der Leitlinie, Kitteltaschenversion der Leitlinie, Schulungsmaterialien, Ergebnisse einer Pilottestung, Patientenversion der Leitlinie oder Computerprogramme. Alle zusätzlichen Materialien sollten zusammen mit der Leitlinie bereitgestellt werden.

Wo gesucht werden sollte:

Es sollten die Abschnitte der Leitlinie zur Verbreitung bzw. Implementierung der Leitlinie und, falls vorhanden, begleitende Materialien für die Verbreitung bzw. Implementierung untersucht werden. Beispiele für Titel der relevanten Abschnitte in der Leitlinie sind: Implementierungshilfen, Implementierung, Anhänge.

Wie bewertet werden sollte:

Das Item beinhaltet folgende KRITERIEN:

- Einen Abschnitt zur Implementierung in der Leitlinie
- Instrumente und Hilfsmittel zur Unterstützung der Anwendung der Leitlinie:
 - Kurzfassung der Leitlinie
 - Checklisten und Algorithmen
 - Gebrauchsanleitungen
 - Vorschläge für den Umgang mit hinderlichen Faktoren (siehe Item 18)
 - Instrumente zur Aktivierung von förderlichen Faktoren (siehe Item 18)
 - Ergebnisse einer Pilottestung und daraus abgeleitete Erkenntnisse
- Hinweise zum Zugang zu den Materialien und Hilfsmitteln

Zusätzliche ÜBERLEGUNGEN:

- Werden die Materialien zur Unterstützung der Leitlinienanwendung gut beschrieben? Sind die Beschreibungen klar und präzise?
- Sind die gesuchten Inhalte in der Leitlinie leicht zu finden?
- Ist die Entwicklung und Validierung der Implementierungshilfen beschrieben?

Anwendbarkeit

20. Die möglichen finanziellen Auswirkungen der Leitlinienempfehlungen wurden berücksichtigt.

1 trifft überhaupt nicht zu	2	3	4	5	6	7 trifft vollständig zu
--------------------------------------	---	---	--------------	---	---	----------------------------------

Bemerkungen

Trifft zumindest teilweise zu. Kostenaspekte sind in der DVO – LL 2014 beschrieben. Es fehlt aber eine Beschreibung der gesundheitsökologischen Evaluationen für Deutschland.

Gebrauchsanleitung:

Für die Umsetzung der Empfehlungen werden möglicherweise zusätzliche Ressourcen benötigt. Hierbei kann es sich beispielsweise um zusätzliches Fachpersonal, um neue Geräte oder um teure Medikamente handeln. Dies hat möglicherweise Auswirkungen auf die Gesamtkosten der Gesundheitsversorgung. Die möglichen finanziellen Auswirkungen der Leitlinienempfehlungen sollten in der Leitlinie diskutiert werden.

Wo gesucht werden sollte:

Es sollten die Abschnitte der Leitlinie zur Verbreitung bzw. Implementierung und, wenn vorhanden, entsprechende Begleitdokumente untersucht werden. Manchmal werden die Kostenauswirkungen der Empfehlungen auch im Hintergrundtext zu den jeweiligen Empfehlungen erläutert. Beispiele für Titel der relevanten Abschnitte in der Leitlinie sind: methodisches Vorgehen, Kosten-Nutzen-Analyse, Kosteneffektivität, Anschaffungskosten und Budgetfolgen.

Wie bewertet werden sollte:

Das Item beinhaltet folgende KRITERIEN:

- Beschreibung der berücksichtigten Kostenarten (z. B. ökonomische Evaluationen, Arzneimittelkosten)
- Methoden zur Erhebung der Kostendaten (z. B. Mitwirkung eines Gesundheitsökonoms in der Leitlinienentwicklergruppe, Nutzung von HTAs für spezifische Medikamente etc.)
- Beschreibungen der identifizierten Kostendaten (z. B. Arzneimittelkosten pro Behandlungsfall)
- Beschreibung, wie die Kostendaten bei der Leitlinienerstellung und / oder der Formulierung der Empfehlungen genutzt wurden

Zusätzliche ÜBERLEGUNGEN:

- Werden die finanziellen Auswirkungen gut beschrieben? Sind die Beschreibungen klar und präzise?
- Sind die gesuchten Inhalte in der Leitlinie leicht zu finden?
- Waren geeignete Experten an der Suche und Analyse der Kostendaten beteiligt?

Anwendbarkeit

21. Die Leitlinie nennt Messkriterien für die Bewertung der Prozess- und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie.

1 trifft überhaupt nicht zu	2	3	4	5	6	7 trifft vollständig zu
--------------------------------------	---	---	---	---	---	--

Bemerkungen

In der DVO – LL 2014 wurde ausführlich beschrieben, warum es keine wie in der Gebrauchsanleitung definierten Kriterien bei der OPO geben kann. Bei dem „Wie bewertet werden sollte“ sind alle vier Kriterien ausführlich beschrieben worden.

Gebrauchsanleitung:

Die Überprüfung der Leitlinienanwendung kann ihren Gebrauch fördern. Hierfür sind eindeutig definierte Messkriterien erforderlich, die von den Schlüsselempfehlungen der Leitlinie abgeleitet wurden. Die Messkriterien können die Qualität der Prozesse und / oder Ergebnisse abbilden. Beispiele für Messkriterien zur Abbildung der Prozess- und / oder Ergebnisqualität sind:

- Der HbA1c-Wert sollte < 8,0 % sein.
- Der diastolische Blutdruck sollte < 95 mmHg liegen.
- 80 % der 50-Jährigen sollten an einem Darmkrebsscreening mit fäkalem okkultem Bluttest teilnehmen.
- Falls die Beschwerden bei akuter Otitis media länger als 3 Tage anhalten, sollte Amoxicillin verschrieben werden.

Wo gesucht werden sollte:

Es sollten die Abschnitte / Kapitel zur Evaluation der Leitlinie untersucht werden. Manchmal stehen auch zusätzliche Dokumente zur Vorgehensweise bei der Evaluation der Leitlinie oder zu Evaluationsstrategien zur Verfügung.

Beispiele für Titel der relevanten Abschnitte in der Leitlinie sind: Empfehlungen, Qualitätsindikatoren und Messkriterien.

Wie bewertet werden sollte:

Das Item beinhaltet folgende KRITERIEN:

- Bestimmung von Messkriterien, die die Implementierung oder Adhärenz der Empfehlungen abbilden
- Messkriterien, die die Auswirkung der Implementierung der Empfehlungen abbilden
- Vorschläge zur Häufigkeit der Erhebung
- Operationalisierung des Vorgehens zur Erhebung der Messkriterien

Zusätzliche ÜBERLEGUNGEN:

- Werden die Messkriterien gut beschrieben? Sind die Beschreibungen klar und präzise?
- Sind die gesuchten Inhalte in der Leitlinie leicht zu finden?
- Steht eine Auswahl an Kriterien für die Bewertung von Prozessmaßnahmen, verhaltensbezogenen Maßnahmen und klinischen oder gesundheitsbezogenen Endpunkten zur Verfügung?

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e. V.

Autoren:

- Pistner, Hans

Von: Prof. Dr.Dr. Hans Pistner [REDACTED]

Gesendet: Donnerstag, 26. November 2015 00:02

An: Stellungnahmen

Cc: Geschäftsstelle DGMKG; Al Nawas; Knut Grötz

Betreff: Stellungnahme der DGMKG zu [V14-03] Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Osteoporose

Wichtigkeit: Hoch

Sehr geehrte Damen und Herren,

Die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie DGMKG vermißt bei in dem Vorbericht "Leitlinienrecherche und –bewertung für ein DMP Osteoporose" eine Berücksichtigung der notwendigen Zahnsanierung vor der Verabreichung von Bisphosphonaten oder von Denosumab entsprechend der S3-Leitlinie "Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose" AWMF-Register-Nr. 007-091.

Diese Leitlinie legen wir Ihnen in die Anlage.

Die diesbezüglich sehr relevanten Aspekte der Medikation von osteoporotischen Patienten sind bisher offenbar übersehen worden.

Wir bitten als Fachgesellschaft um Berücksichtigung und stehen für Rücksprachen und Zusammenarbeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Hans Pistner

Prof. Dr.Dr. Hans Pistner FEBOMFS

Leitlinienbeauftragter der DGMKG



E-Post: leitlinien@dgmkg.de

A.1.3 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Autoren:

- Clausen, Jürgen
- Eis, Sabine
- Faubel, Ursula



Stellungnahme der Deutschen Rheuma-Liga zum Vorbericht der systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Osteoporose [V14-03]

II. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Zu 4.4.7 / A.3.4.7 Schulungen der Versicherten (S.14 und S. 73)

Obwohl auf der einen Seite die Patienteninformation und die Patientenaufklärung als potentiell DMP relevant eingestuft worden sind (S.10 – 11, S. 17, S. 56), wird für Schulungen der Versicherten keine DMP Relevanz formuliert (S. 14, S. 17, S. 73). Dies erscheint widersprüchlich, und die Abtrennung der Abschnitte 4.4.7 / A.3.4.7 von den Abschnitten 4.4.4 / A3.4.4 in dieser Frage erscheint **nicht zielführend**. Darüber hinaus ist in verschiedenen Studien ein Nutzen von Patientenschulungsprogrammen (ggf. zeitgleich mit Übungsprogrammen) bezüglich Patientenwissen, Selbstvertrauen, Versorgung und Verringerung von Ängsten festgestellt worden [5,6,8,9,11], auch wenn dieses Wissen unter Umständen regelmäßig aufgefrischt werden muss [12]. Schulungsprogramme führen auch zu einer erhöhten Einnahme von Vitamin D und Calcium [2]. Patientenschulungen / Selbstmanagementkurse stellen generell einen wichtigen Eckpfeiler der Selbsthilfe dar und sollten aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga Bestandteil eines DMPs für Osteoporose sein.

Zu A.3.4.5

Osteoporose ist eine fortschreitende Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochendichte und mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist. Dadurch ist bei Betroffenen das Risiko für Frakturen erhöht [7,10]. Die Messung der Knochendichte wird daher im Vorbericht als Methode anerkannt,



um zu prüfen, ob ein Patient auf die Osteoporosetherapie anspricht (S. 13 – 14, S. 71; „potentiell DMP relevant“). Die Kontrolle der Therapie (S. 71) und die Kontrolle nach Absetzen der Therapie (S. 68) mit Knochendichtemessungen werden hingegen als „nicht DMP relevant“ eingestuft.

Die Bedeutung von Knochendichtemessungen und die Messung von Knochenumbau markern während Therapiepausen befinden sich derzeit in der Diskussion [3]. Es wird aber generell noch empfohlen, dass in Therapiepausen nach 1-2 Jahren die Knochendichte wieder bestimmt werden soll [1] und die Knochenumbau markern beobachtet werden sollen [1]. In den USA läuft zu dieser Frage momentan die randomisierte Studie „Effectiveness of discontinuing bisphosphonates“ (EDGE; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02139007>) mit rund 10000 Betroffenen. Die Betroffenen sollen über mehr als drei Jahre beobachtet werden.

So lange die Situation noch nicht abschließend geklärt werden kann, ist es aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga wichtig, Knochendichtemessungen und die Kontrolle von Knochenumbau markern in Therapiepausen wenigstens als potentiell DMP relevant einzustufen. Eine weitere Überprüfung der DMP Relevanz auf Basis zukünftiger Erkenntnisse wird von der Deutschen Rheuma-Liga empfohlen.

Glucocorticoidinduzierte Osteoprose ist die häufigste Form von sekundärer Osteoporose [4]. In diesem Sinne sollte auch die Durchführung von Knochendichtemessungen als Verlaufskontrolle bei lang andauernden Glucocorticoidbehandlungen als potentiell DMP relevant eingestuft werden (S.71 – S.72), zumal auch die übergeordnete regelmäßige Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von fraktur begünstigenden Medikamenten als potentiell relevant eingestuft worden ist (S. 13, S.70).

Referenzliste

1. S. Adami, L. Idolazzi, E. Fracassi, D. Gatti, and M. Rossini (2013) Osteoporosis Treatment: When to Discontinue and When to Re-start. *Bone Res* 1(4), pp. 323-335.
2. C. Beaudoin, L. Bessette, S. Jean, L. G. Ste-Marie, and J. P. Brown (2014) The impact of educational interventions on modifiable risk factors for osteoporosis after a fragility fracture. *Osteoporos.Int.* 25(7), pp. 1821-1830.



3. D. M. Black, D. C. Bauer, A. V. Schwartz, S. R. Cummings, and C. J. Rosen (31-5-2012) Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? *N.Engl.J Med* 366(22), pp. 2051-2053.
4. K. Briot and C. Roux (2015) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD.Open*. 1(1), p. e000014.
5. P. M. Ciaschini, S. E. Straus, L. R. Dolovich, R. A. Goeree, K. M. Leung, C. R. Woods, G. M. Zimmerman, S. R. Majumdar, S. Spadafora, L. A. Fera, and H. N. Lee (2010) Community based intervention to optimize osteoporosis management: randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 10, p. 60.
6. M. Ha, J. Hu, M. A. Petrini, and T. P. McCoy (2014) The effects of an educational self-efficacy intervention on osteoporosis prevention and diabetes self-management among adults with type 2 diabetes mellitus. *Biol.Res Nurs*. 16(4), pp. 357-367.
7. D. Marshall, O. Johnell, and H. Wedel (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312(7041), pp. 1254-1259.
8. C. F. Olsen and A. Bergland (2014) The effect of exercise and education on fear of falling in elderly women with osteoporosis and a history of vertebral fracture: results of a randomized controlled trial. *Osteoporos.Int*. 25(8), pp. 2017-2025.
9. R. C. Outman, J. R. Curtis, J. L. Locher, J. J. Allison, K. G. Saag, and M. L. Kilgore (2012) Improving osteoporosis care in high-risk home health patients through a high-intensity intervention. *Contemp.Clin.Trials* 33(1), pp. 206-212.
10. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2003). *Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group*. WHO, Geneva, Switzerland.
11. T. M. Winzenberg, B. Oldenburg, S. Frendin, Wit L. De, and G. Jones (2005) Effects of bone density feedback and group education on osteoporosis knowledge and osteoporosis self-efficacy in premenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin.Densitom*. 8(1), pp. 95-103.
12. F. Wu, L. L. Laslett, K. Wills, B. Oldenburg, G. Jones, and T. Winzenberg (2014) Effects of individualized bone density feedback and educational interventions on osteoporosis knowledge and self-efficacy: a 12-yr prospective study. *J Clin.Densitom*. 17(4), pp. 466-472.

A.1.4 – Medimaps Group

Autoren:

- Mathieu, Marie-Emilie

Stellungnahme zum Vorbericht V14-03

Leitlinienrecherche und –bewertung für ein DMP Osteoporose

Diese Stellungnahme betrifft die Beurteilung der Relevanz für ein DMP Osteoporose für das Trabecular Bone Score (TBS).

Im Vorbericht V14-03 stehen folgende Aussagen über das Trabecular Bone Score (TBS):

- „Mit der DXA-Messung kann laut einer Leitlinie optional der Trabecular Bone Score (TBS) erhoben werden (DVO 2014 [GoR fehlt, LoE fehlt]).“ (Seite 48);
- “ Eine Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE eine Empfehlung zur Erhebung des Trabecular Bone Scores im Rahmen von DXA-Messungen. Aufgrund der fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden“. (Seite 49)

Die Leitlinienbewertung berücksichtigt u.a. DVO 2014 und ISCD 2013, die auf alten Publikationen (2010, 2011, 2012, 2013) basiert sind. Für das Trabecular Bone Score sind heute über 100 Publikationen veröffentlicht worden, daher wurde TBS in der letzten ISCD und ESCEO Empfehlungen für Osteoporose integriert (ISCD 2015¹, Consensus Report of a ESCEO Working Group 2015²).

Zu der im Vorbericht Bewertung fehlen die Angaben von der aktuellen Literatur: ISCD 2015, ESCEO 2015.

ISCD 2015 (International Society of Clinical Densitometry)

[ISCD Official Positions Link](#)

Eine Kopie der Publikation finden Sie im Anhang.

In den „2015 ISCD Official Positions“ sind die relevanten GoR Angaben für TBS genannt, wie folgt:

- “TBS is associated with vertebral, hip, and major osteoporotic fracture risk in postmenopausal women.” Grade: Good-B-W
- “TBS is associated with hip fracture risk in men greater than the age of 50 yr.” Grade: Fair-B-W
- “TBS is associated with major osteoporotic fracture risk in men greater than the age of 50 yr.” Grade: Fair-C-W
- “TBS is associated with major osteoporotic fracture risk in postmenopausal women with type 2 diabetes”. Grade: Fair-B-L.

¹ 2015 ISCD Official Positions

² «Trabecular Bone Score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice». Bone. 2015 Sep;78:216-24. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016. Epub 2015 May 16.

- "TBS can be used in association with FRAX and BMD to adjust FRAX-probability of fracture in postmenopausal women and older men". Grade: Good-B-W
- "TBS should not be used alone to determine treatment recommendations in clinical practice". Grade: Good-A-W
- "TBS is not useful for monitoring bisphosphonate treatment in postmenopausal women with osteoporosis". Grade: good-A-W.

ESCEO 2015 (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis)

[Pub Med Link](#)

Eine Kopie der Publikation finden Sie im Anhang.

«Trabecular Bone Score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice».

Bone. 2015 Sep;78:216-24. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016. Epub 2015 May 16.

Harvey NC1, Glüer CC2, Binkley N3, McCloskey EV4, Brandi ML5, Cooper C6, Kendler D7, Lamy O8, Laslop A9, Camargos BM10, Reginster JY11, Rizzoli R12, Kanis JA13.

- «Low TBS is consistently associated with an increase of both prevalent and incident fractures that is partly independent of both clinical risk factors (CRF) and areal BMD (aBMD) at the lumbar spine and proximal femur»
- "TBS has been shown to have predictive value for fracture independent of fracture probabilities using the FRAX® algorithm"
- «TBS may also have a role in the assessment of fracture risk in some causes of secondary osteoporosis (e.g. diabetes, hyperparathyroidism and glucocorticoid-induced osteoporosis)"
- "TBS increases with treatment for osteoporosis, but the magnitude of this change is smaller than that with bone mineral density; the relationship between change in TBS and magnitude of fracture risk reduction remains to be elucidated".

Das ESCEO Gruppe daraus folgt, dass TBS eine Rolle "in fracture risk assessment in combination with both aBMD and FRAX" spielt und erlaubt eine höhere «risk stratification with aBMD»

Schlussfolgerung

Mit der neuen Literatur, insbesondere die „2015 ISCD Official Positions“ erhalten Sie neue Empfehlungen und Angaben zur Erhebung des Trabecular Bone Score (TBS) im Rahmen von DXA-Messungen, die für ein DMP potenziell relevant sind.

Daher bitten wir Sie, um eine neue Berücksichtigung der Aussage hinsichtlich TBS für ein DMP Osteoporose.

A.1.5 – MSD Sharp & Dohme GmbH

Autoren:

- Bartmus, Thomas
- Krebot, Karl



MSD SHARP & DOHME GMBH · Postfach 12 02 · 85530 Haar
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

30. November 2015

[V14-03] Stellungnahme zum Vorbericht: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Osteoporose

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

wir danken für die Möglichkeit der Stellungnahme, folgende Punkte möchten wir gerne kommentieren.

1. Synthese der Empfehlungen – therapeutische Maßnahmen sowie Therapiedauer und Verlaufskontrolle (A.3.4.4., S.55f. i. V. m. A.3.4.5, S. 69f.)

Die Leitlinienempfehlungen

- i.) „...Vor Einleitung einer Therapie sollten Nutzen und Risiken der Medikamente diskutiert werden, um eine informierte Entscheidungsfindung zu unterstützen.“
- ii.) „...Nach Beginn mit einer medikamentösen Osteoporosetherapie sollte eine regelmäßige Betreuung der Patienten mit Überprüfung der Verträglichkeit der Medikamente und Adhärenz erfolgen.“

werden aufgrund des niedrigen Empfehlungsgrades oder alternativ des niedrigen Evidenzlevels als nicht relevant erachtet.

Wir sind der Auffassung, dass es - unabhängig von Empfehlungsgrad oder Evidenzlevel - grundsätzlich in der Verantwortlichkeit des behandelnden Arztes liegt, den Patienten vor Beginn der Therapie angemessen über den Nutzen und das Risiko der spezifischen Therapie aufzuklären sowie nach Initiierung der selbigen eine regelmäßige Überprüfung der Verträglichkeit und der Adhärenz der Medikamente zu gewährleisten. Gerade für Bisphosphonate ist vielfach in der Fachliteratur beschrieben, dass eine beeinträchtigte Therapieadhärenz mit einem erhöhtem Frakturrisiko einhergeht [1-5].

Daher sollten diese Empfehlungen - weniger der Evidenzgrundlage, sondern mehr dem Handlungsimperativ der ärztlichen Sorgfaltspflicht folgend - als DMP-relevant eingestuft werden, so wie es auch für die Berücksichtigung des spezifischen Zulassungsstatus von

Medikamenten sowie von Kontraindikationen und aktuellen Fachinformationen für dieses DMP vorgesehen und es auch bei anderen DMPs wie koronare Herzkrankheit oder Diabetes Mellitus Typ 1 der Fall ist [6].

2. Synthese der Empfehlungen – Therapiedauer und Verlaufskontrolle (A.3.4.5 Verlaufskontrolle, S. 70f.)

Zu den Leitlinienempfehlungen

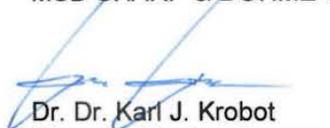
- i.) *„Bei Patienten ohne eine medikamentöse Therapie sollten Kontrollen mit erneuter Überprüfung des Frakturrisikos in Abhängigkeit von dem Ergebnis früherer Untersuchungen und dem Auftreten neuer Risikofaktoren erfolgen.“*
- ii.) *„... grundsätzlich bei Änderung von Risikofaktoren eine Überprüfung des Frakturrisikos in Erwägung zu ziehen.“*

kann aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben zum Empfehlungsgrad beziehungsweise Evidenzlevel keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.

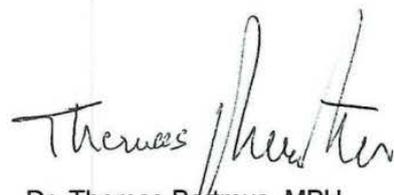
Neuere Publikationen belegen allerdings, dass gerade bei Patienten, die eine Therapiepause nach Bisphosphonaten einlegen, ein Reassessment des Frakturrisikos zur Beurteilung der Wiederaufnahme einer Therapie erfolgen sollte [7,8].

Unserem Ermessen nach ist die Überprüfung des Frakturrisikos bei Patienten ohne medikamentöse Therapie – insbesondere bei Therapiepause nach einer Behandlung mit Bisphosphonaten – von Bedeutung für ein DMP Osteoporose. Wir möchten darum bitten, diesen Versorgungsaspekt dahingehend erneut zu prüfen, wohlwissend, dass die neue Evidenz zum Zeitpunkt der Literaturrecherche (September - Dezember 2014) noch keinen Eingang in die Leitlinien finden konnte.

Mit freundlichen Grüßen
MSD SHARP & DOHME GMBH



Dr. Dr. Karl J. Krobot
Director Market Access
Primary Care



Dr. Thomas Bartmus, MPH
Senior Manager Market Access
Primary Care

Anlagen

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte (2x)

Referenzen

1. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2007 Aug;18(8):1023-31. PubMed PMID: 17308956.
2. Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E, Vaillancourt J, Karellis A, Kindundu C. Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012 Jan;27(1):202-10. PubMed PMID: 21976304.
3. Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I, Boeckhoff J, Hadji P. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis--analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2012 May;50(5):315-22. PubMed PMID: 22541835.
4. Halpern R, Becker L, Iqbal SU, Kazis LE, Macarios D, Badamgarav E. The association of adherence to osteoporosis therapies with fracture, all-cause medical costs, and all-cause hospitalizations: a retrospective claims analysis of female health plan enrollees with osteoporosis. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2011 Jan-Feb;17(1):25-39. PubMed PMID: 21204588.
5. Ross S, Samuels E, Gairy K, Iqbal S, Badamgarav E, Siris E. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011 Jun;14(4):571-81. PubMed PMID: 21669382.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-918/DMP-A-RL_2014-06-19.pdf. Zugriff am 23.11.2015
7. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al.. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2015 Sep 9. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 26350171
8. Gatti D, Adami S, Viapiana O, Rossini M. The use of bisphosphonates in women: when to use and when to stop. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Nov;16(16):2409-21. PubMed PMID: 26357942.