

Achtung! Dies ist ein archiviertes Exemplar
der DVO-Leitlinien 2003 und nicht mehr die
aktuell gültige Version der Leitlinie.

DVO-Leitlinie
Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Copyright © DVO

Inhaltsverzeichnis

1. Methoden	3
1.1 Literaturrecherche	3
1.2 Literaturauswahl	4
1.3 Evidenz-Bewertung und Ableitung der Empfehlungen	4
2. Epidemiologie des Gesundheitsproblems	4
2.1 Was versteht man unter postmenopausaler Osteoporose?	4
2.2 Wie tritt die postmenopausale Osteoporose klinisch in Erscheinung?	5
2.3 Wie viele Frakturen gehen auf eine postmenopausale Osteoporose zurück?	5
2.4 Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen?	6
2.5 Wie hoch ist der Anteil sekundärer Osteoporosen bei postmenopausalen Frauen?	7
2.6 Welche Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen sind bekannt?	7
2.7 Welche Bedeutung kommt Kombinationen von Risikofaktoren in der Voraussage des Frakturrisikos zu?	9
2.8 Welche Risikofaktoren sind akkurat und zuverlässig zu erheben und von Nutzen für die Beurteilung des individuellen Frakturrisikos?	9
2.9 Welche Risikofaktoren sind beeinflussbar, und für welche ist ein Interventionseffekt auf das Frakturrisiko nachgewiesen?	11
3. Zusammenfassung Evidenzbasierter Empfehlungen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie	12
3.1 Präventionsstrategien	12
3.2 Primärprophylaktische Empfehlungen	12
3.3 Screening auf Osteoporose	15
3.4 Risiko-Beurteilung	15
3.5 ‚Case-Finding‘, Diagnose und therapeutische Entscheidungsfindung	16
3.6 Spezielle Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie osteoporotischer Frakturen	23
4. Tabellen	36

Autoren der Leitlinie:

- Prof. Dr. med. Erika Baum, Universität Marburg (Allgemeinmedizin und Familienmedizin)
- Prof. Dr. med. Martina Dören, Klinikum Benjamin Franklin, FU Berlin (Gynäkologie);
- PD Dr. med. P. Hadji, Universität Marburg (Gynäkologie);
- Prof. Dr. Dr. med. Elmar Keck, Wiesbaden (Innere Medizin und Endokrinologie);
- Prof. Dr. med. Helmut Minne, Klinik der Fürstenhof, Bad Pyrmont (Innere Medizin und Endokrinologie);
- Prof. Dr. med. Markus Seibel, Sydney (Innere Medizin und Endokrinologie);
- Dr. med. Christa Scheidt-Nave, M.P.H. Universität Göttingen (Koordination) (Epidemiologie, Sozialmedizin und Allgemeinmedizin).

1. Methoden

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte nach den Richtlinien der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (**Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) Leitlinien In-Fo 1998**) auf der Basis einer systematischen Recherche der medizinischen Literatur und Evidenz-basierter Bewertung der identifizierten Arbeiten.

1.1. Literaturrecherche

Die Literatursuche wurde anhand von Suchbegriffen bzw. Kombinationen von Suchbegriffen vorgenommen. Die genaue Suchstrategie ist im Anhang zur Leitlinie nach Kapitel und Schlüsselfragen geordnet dokumentiert. Die Recherche erstreckte sich vorrangig auf vorhandene Leitlinien, systematische Reviews, Health Technology Assessment (HTA)-Berichte, Meta-Analysen und randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) die seit 1996 veröffentlicht bzw. auf den neuesten Stand gebracht wurden (Redaktionsschluss: 30-6-2002). Bei hierdurch unzureichend abgedeckten Fragestellungen wurde die Recherche auf die Originalliteratur, nicht-systematische Übersichtsarbeiten und Konsensusberichte ausgedehnt. Gesucht wurde über folgende Datenbanken, Internet-Seiten und Internet-Suchmaschinen unter Beschränkung auf Untersuchungen beim Menschen und Arbeiten in deutscher und englischer Sprache:

Gesucht wurde über folgende elektronische Datenbanken, Suchmaschinen und Internet sites:

- ✧ Datenbanken: Leitlinien-Datenbank der ÄZQ (www.leitlinien.de); Cochrane Library (www.cochranelibrary.com/enter) mit Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Database und Database of Reviews of Effectiveness (DARE); Datenbanken der International Society of Technology Assessment in Health Care (www.ista-hc.org), der International Network of Agencies for Health Technology (www.inahta.org) und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (www.dimdi.de); Medline (Pubmed).
- ✧ Internet Seiten: www.aatm.es (Catalan Agency for Health Technology Assessment); www.ama-assc.org (American Medical Association); www.ccohta.ca (Canadian Coordinating Office for Health

Technology Assessment); www.nzgg.org.nz (New Zealand Guidelines Group); www.rcplondon.ac.uk (Royal College of Physicians); www.sign.ac.uk (Scottish Intercollegiate Guidelines Network); www.arznei-telegramm.de; www.evidence.de (Leitlinien-Netzwerk der Universität Witten-Herdecke).

✧ Internet-Suchmaschinen: www.google.de

1.2. Literatúrauswahl

Die weitere Auswahl der hierdurch identifizierten Literaturstellen erfolgte durch Lesen der Abstrakts und erstreckte sich auf Untersuchungen bei postmenopausalen Frauen. Arbeiten mit ausdrücklicher Beschränkung auf sekundäre Formen der Osteoporose (z.B. der Glukokortikoid-induzierte Osteoporose) wurden ausgeschlossen. Da die Effektivität prophylaktischer bzw. therapeutischer Interventionen derzeit nur am klinischen Endpunkt ‚Fraktur‘ gemessen werden kann, wurden RCTs zur speziellen Pharmakotherapie der Osteoporose nur dann berücksichtigt, wenn Frakturdaten berichtet wurden. Dabei wurde unterschieden, ob Frakturen im Studienplan als primärer oder sekundärer klinischer Endpunkt vorgesehen waren oder lediglich als unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden.

1.3. Evidenz-Bewertung und Ableitung der Empfehlungen

Für die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz des gesichteten Datenmaterials und die Ableitung des Empfehlungsgrades für die einzelnen in der Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen wurden die von der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) vorgeschlagenen Kriterien (s. Vorwort) zugrunde gelegt (SIGN 50: A guideline developer's handbook, Februar 2001; www.sign.ac.uk).

2. Epidemiologie des Gesundheitsproblems

2.1. Was versteht man unter postmenopausaler Osteoporose ?

Die ätiologische Abgrenzung der ‚**Postmenopausalen Osteoporose**‘ gründet sich auf die folgenden, aus prospektiven epidemiologischen Beobachtungsstudien abgeleiteten Zusammenhänge:

- ✧ den Zusammenhang zwischen Knochenmassenverlust und menopausalem Östrogenentzug bzw. damit verbundenen Veränderungen im Zytokinstoffwechsel;
- ✧ dem exponentiellen Anstieg osteoporotischer Frakturen bei Frauen einige Jahre jenseits des durchschnittlichen Alters bei Eintritt in die Menopause (50. Jahre), wobei zunächst Wirbelfrakturen und distale Radiusfrakturen im Vordergrund stehen;
- ✧ ein konsistent häufigeres und früheres Auftreten osteoporotischer Frakturen bei Frauen im Vergleich zu Männern;
- ✧ den Zusammenhang zwischen Östrogen(Gestagen-)Therapie bei postmenopausalen Frauen und einer Abnahme des Frakturrisikos; dieser Zusammenhang wurde zunächst auf der Grundlage von konsistenten Ergebnissen zahlreicher Beobachtungsstudien und einiger kleinerer randomisierten,

kontrollierten Therapiestudien (RCTs) mit hohem Risiko für Verzerrung der Ergebnisse postuliert und ist vor kurzem durch die Ergebnisse einer großen randomisierten, kontrollierten Therapiestudie (Women’s Health Initiative) bestätigt worden.

2.2. Wie tritt die postmenopausale Osteoporose klinisch in Erscheinung?

Klinische Symptome der Grunderkrankung ‚Osteoporose‘, die den Frakturereignissen vorausgehen, sind nicht bekannt. Lokalisation, Krankheitsverlauf und Folgen osteoporotischer Frakturen werden entscheidend durch vorbestehende Erkrankungen und Funktionseinschränkungen mitbestimmt. Das Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen wird stark von der Zunahme des Sturzrisikos mit beeinflusst und tritt gehäuft nach dem 75. Lebensjahr auf. Bei jüngeren postmenopausalen Frauen steht dagegen die osteoporotische Wirbelfraktur im Vordergrund. Auslösende Umstände sind in den meisten Fällen alltägliche Belastungen, wie Bücken, Heben, rasches Drehen; nur in einem Viertel der Fälle sind Stürze involviert. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- ✧ Die osteoporotische Wirbelfraktur ist die häufigste und früheste Komplikation der postmenopausalen Osteoporose.
- ✧ Wirbelkörperfrakturen bleiben häufig (schätzungsweise zwei Drittel der Fälle) unerkannt, da Symptome wie Rückenschmerzen oder Schmerzen im Brustkorb weder spezifisch noch sensitiv für osteoporotische Frakturereignisse an der Wirbelsäule sind. Mit anderen Worten, sie können durchaus fehlen und unterscheiden sich nicht zuverlässig von Rückenschmerzen anderer Ursache.
- ✧ Frauen mit (radiographisch erfasster) Wirbelfraktur haben ein bis zu fünffach höheres Risiko als Frauen ohne Wirbelfraktur gleichen Alters innerhalb der nächsten 12 Monate weitere Wirbelfrakturen zu erleiden.
- ✧ Die gesundheitlichen und sozialen Folgen der fortgeschrittenen vertebrealen Osteoporose mit multiplen Wirbelkörperfrakturen sind erheblich. Es kommt zu schwerwiegenden Verformungen und Verkürzungen des Oberkörpers mit deutlicher Abnahme der Körpergröße, Verringerung oder vollständiger Aufhebung des Rippen-Becken-Abstandes, Einengung des Brustkorbes und Kyphosierung („Witwenbuckel“). Die Folge sind chronische Rückenschmerzen und erhebliche Einschränkungen der Funktion im Alltag. Insbesondere Einschränkungen der Belastbarkeit und der Aktivität im Alltag sind für Patientinnen mit osteoporotischen Wirbelsäuleinbrüchen im Vergleich zu Patientinnen mit anderen Ursachen für rückenbezogene Beschwerden charakteristisch.
- ✧ Frauen mit (radiographisch erfasster) Wirbelfraktur haben ein mehr als vierfach höheres Risiko als Frauen ohne Wirbelfraktur gleichen Alters innerhalb weniger Jahre auch eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden.

2.3. Wie viele Frakturen gehen auf postmenopausale Osteoporose zurück ?

Eine exakte Beantwortung dieser Frage ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Routineverfahren zur sicheren Diagnose der Grundkrankheit ‚Osteoporose‘ oder Voraussage des individuellen Frakturrisikos zur

Verfügung stehen. Experteneinschätzungen zufolge sind bei weißen, postmenopausalen Frauen jenseits des 65. Lebensjahres 80-90% aller Oberschenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen und 70% aller distalen Radiusfrakturen auf eine Osteoporose zurückzuführen.

2.4. Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen ?

Ergebnisse internationaler epidemiologischer Studien stimmen darin überein, dass die Inzidenz von Frakturen ohne Hochenergietrauma mit dem Alter exponentiell ansteigt. Nur die hüftgelenksnahen Frakturen erlauben dabei eine weitgehend komplette Erfassung, da sie so gut wie immer stationär behandelt werden (s. Leitlinie ‚Altersosteoporose‘). Zur Einschätzung der Häufigkeit osteoporotischer Wirbelfrakturen ist man aufgrund der wenig verlässlichen Klinik auf bevölkerungsbezogene Studien mit Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie standardisierter und reproduzierbarer Beurteilung der Röntgenbilder angewiesen.

In der Europäischen Studie zur Vertebraalen Osteoporose (EVOS) wurde auf der Basis rein quantitativer Methoden zur Erfassung von Wirbelkörperhöhenminderungen eine nahezu gleich hohe Prävalenz deutlicher Wirbelkörperhöhenminderungen bei Frauen und Männern im Alter von 50-79 Jahren beobachtet (10% in der deutschen Studienpopulation; 12% im europäischen Gesamtdurchschnitt). Eine sowohl quantitative als auch qualitativ-differentialdiagnostische Aufarbeitung von Röntgenbildern eines deutschen Studienzentrums ergab, dass bei insgesamt 7,6% der Frauen und 4,9% der Männer mindestens ein osteoporotischer Wirbeleinbruch vorlag. Bei keinem der Männer und nur bei einem Viertel der Frauen war die osteoporotische Wirbelfraktur bereits zuvor festgestellt worden.

In der deutschen EVOS-Studienpopulation berichteten insgesamt 10% der Männer und 19% der Frauen über ‚osteoporoseverdächtige‘ periphere Frakturereignisse (periphere Frakturen jenseits des 50. Lebensjahres ohne größeres Trauma). An Frakturen mit spezifizierter Lokalisation waren bei Frauen distale Radiusfrakturen die weitaus häufigsten.

Diese Erfahrungen wurden in den prospektiven Teil von EVOS, der Europäischen Prospektiven Osteoporose Studie (EPOS) eingebracht. Die Inzidenz osteoporoseverdächtiger Wirbelfrakturen nahm mit zunehmendem Lebensalter exponentiell zu. Jenseits des 60. Lebensjahres wiesen Frauen ein durchweg etwa doppelt so hohes Risiko für Wirbelfrakturen auf wie Männer vergleichbaren Alters. Die Inzidenz pro 1000 Personenjahre stieg bei Frauen von 5,8 in der Altersgruppe 50-54jähriger auf 29,3 bei 75-79jährigen, und von 3,3 auf 13,6 bei Männern der entsprechenden Altersgruppen. Umgerechnet entspricht das annäherungsweise einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 1% bei Frauen und 0,5% bei Männern.

Im Vergleich dazu betrug die altersstandardisierte Inzidenz aller nicht-vertebralen Frakturen ohne Hochenergietrauma, die jenseits des 50. Lebensjahres auftraten in der EPOS-Studienpopulation pro 1000 Personenjahre insgesamt 19,0 bei Frauen und 7,3 bei Männern. Anteilsmässig spielten dabei Oberschenkelhalsfrakturen eine vergleichsweise geringe Rolle (7% aller peripheren Frakturen bei Frauen

und 12% der Frakturen bei Männern), was mit der Altersbegrenzung der Studienpopulation (50-79 Jahre) zu erklären ist.

Kaukasische (weiße) postmenopausale Frauen haben ein höheres Risiko für osteoporotische Frakturen als schwarze und asiatische Frauen, wobei Unterschiede hinsichtlich genetischer und erworbener Risikofaktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Nach Extrapolationen von Ergebnissen prospektiver, epidemiologischer Untersuchungen in der überwiegend kaukasischen Bevölkerung von Rochester Minnesota, U.S.A. beträgt die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit im Laufe der verbleibenden Lebens („Lebenszeitrisiko“) eine der klassischen osteoporotischen Frakturen zu erleiden für über 50jährige postmenopausale Frauen rund 40%. Weitaus differenziertere Einschätzungen des 10-Jahres-Frakturrisikos nach Alter, Geschlecht und relativem Ausgangsrisiko (RR) sind vor kurzem durch Übertragung von Inzidenzraten des Malmöer Frakturregisters auf die schwedische Gesamtbevölkerung errechnet worden. Die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, reicht bei Frauen danach von 5.8% in der niedrigsten (50 Jahre; RR=1) bis 70% (80 Jahre; RR=6) in der höchsten Risikokategorie. Für Männer liegen entsprechende Schätzwerte in den vergleichbaren Gruppen etwa 1,5 bis 2fach niedriger.

2.5. Wie hoch ist der Anteil sekundärer Osteoporosen bei postmenopausalen Frauen ?

Repräsentative epidemiologische Untersuchungen zum Gesamt-Anteil sekundärer Osteoporosen bei postmenopausalen Frauen gibt es nicht.

2.6. Welche Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen sind bekannt ?

Risikofaktoren sind Messwerte oder Eigenschaften, für die sich in längsschnittlichen und kontrollierten epidemiologischen Studien (Kohortenstudien) oder sorgfältig durchgeführten Fall-Kontroll-Studien ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsrisiko nachweisen lässt. Ein kausaler Effekt lässt sich letztendlich nur durch randomisierte und kontrollierte klinische Studien (RCTs) belegen, wenn durch Ausschalten bzw. Beeinflussung des Risikofaktors eine Senkung des Erkrankungsrisikos nachgewiesen werden kann.

Während sekundäre Formen der Osteoporose auf umschriebene Ursachen (z.B. Erkrankungen) zurückgehen (s. Vorwort), spielt bei der primären Osteoporose der einzelne Risikofaktor eine mitwirkende Rolle. Ein Maß für die Stärke des Einflusses einzelner Risikofaktoren liefert das relative Risiko (RR): = Neuerkrankungsrate (Inzidenz) unter Personen mit Risikofaktor / Inzidenz unter Personen ohne den betreffenden Risikofaktor. Als Risikofaktoren, deren Vorhandensein das Risiko für Fragilitätsfrakturen mindestens verdoppelt (Relatives Risiko= $R \geq 2$) sind durch Kohorten-/Fall-Kontroll-Studien oder auch Meta-Analysen solcher Studien gut belegt:

✧ zunehmendes Alter (> 70 Jahre im Vergleich zu > 50 aber < 70 Jahre ??)

DVO-Leitlinie ‚Osteoporose bei postmenopausalen Frauen‘

- ✧ Rassenzugehörigkeit (kaukasisch=weiß oder asiatisch im Vergleich zu schwarz)
- ✧ verschiedene skelettäre Messparameter (Verdopplung des Risikos je Absinken des Messwertes um eine Standardabweichung (SD) unter den Referenzwert):
 - mittels planarer Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-X-Ray-Absorptiometrie=DXA) gemessene Werte der Knochendichte als Surrogat für die Knochenmasse;
 - Messwerte im quantitativen Ultraschall (QUS) des Knochens als möglicher Indikator der Knochenqualität;
 - Knochenumbauparameter in Serum und Urin als Ausdruck der Knochenumbauaktivität;
- ✧ klinische Risikofaktoren, für die meist auch eine Korrelation mit der Knochendichte beobachtet worden ist:
 - niedriges Körpergewicht (Body mass index (BMI) $< 20 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu $\geq 20 \text{ kg/m}^2$);
 - Gewichtsverlust ($> 10\%$ in den letzten Jahren oder auch im Vergleich zum Gewicht als junge Erwachsene) -Ausnahme: Gewichtsabnahme unter geplanter hypokalorischer Ernährung bei vorbestehender Adipositas
 - extreme körperliche Inaktivität (so gut wie keine regelmäßige körperliche Betätigung innerhalb oder außerhalb der Wohnung);
 - positive Frakturanamnese (Fraktur ohne adäquates Trauma seit Eintritt der Menopause);
- ✧ klinische Risikofaktoren, für die ein Zusammenhang zu osteoporotischen Wirbelfrakturen beschrieben ist:
 - Abnahme der Körpergröße $> 4 \text{ cm}$ (im Vergleich zum letzten Messwert im Erwachsenenalter);
 - akute, stark auftretende Rückenschmerzen;
- ✧ ein hohes Sturzrisiko (mindestens 2 Stürze in den letzten 6 Monaten, s. Leitlinie ‚Altersosteoporose‘)

Als moderate Risikofaktoren (RR zwischen 1 und 2) sind auf der Basis der o.g. Studien zu klassifizieren: weibliches Geschlecht; Rauchen (aktuell); geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition; positive Familienanamnese (Oberschenkelhalsfraktur bei Verwandten 1. Grades nach dem 50. Lebensjahr); chirurgische Menopause; vorzeitige natürliche Menopause ($< 45 \text{ J.}$); späte Menarche ($> 15 \text{ J.}$); niedrige endogene Östrogen-Expositionszeit ($< 30 \text{ J.}$); Stillen (nie); calciumarme Ernährung (keine Milch; keine oder wenig Milchprodukte; $< 500\text{-}850 \text{ mg Calcium pro Tag}$ je nach Alter und Geschlecht); Rheumatoide Arthritis.

Ein protektiver Effekt auf das Frakturrisiko (RR < 1) wird für Tee-Konsum und Thiazid-Diuretika berichtet, wobei die Ergebnisse zweier Meta-Analysen auf der Grundlage eines leicht unterschiedlichen Studienmaterials nicht eindeutig waren.

Kein Effekt (RR=1) wird für Kaffee-Konsum, Nulliparität, Menopause (Typ und Zeitpunkt nicht spezifiziert) und Konsum fluoridierten Wassers beobachtet.

Für zahlreiche weitere Faktoren liegen vereinzelte Berichte zum Einfluss auf das Frakturrisiko vor. Die Studienergebnisse sind häufig zu widersprüchlich oder die vorhandenen Daten zu wenig belastbar, um

derzeit eine endgültige Bewertung vornehmen zu können. Hierzu zählen z.B.: hoher Konsum tierischer Fette; Phytoöstrogene, genetische Varianten in verschiedenen ‚Kandidatengeneten‘ des Knochenstoffwechsels. Für den Sp1-Poymorphisms im Collagen-Typ-I-Gen unterstützen die Ergebnisse mehrerer prospektiver Studien einen Zusammenhang zum beschleunigten Knochenmassenverlust und erhöhten Risiko osteoporotischer Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen.

2.7. Welche Bedeutung kommt Kombinationen von Risikofaktoren in der Voraussage des Frakturrisikos zu ?

Mehrere prospektive epidemiologische Studien bei postmenopausalen Frauen haben durch Erfassung möglichst vieler möglicher Risikofaktoren und multivariate Rechenmodelle den Versuch unternommen, das Risiko hüftgelenksnaher Frakturen möglichst genau vorauszusagen. Dabei hat sich gezeigt, dass:

- ✧ die röntgenabsorptiometrisch gemessene Knochendichte einen ganz entscheidenden Einfluss auf das Frakturrisiko ausübt (RR steigt um das 2-3-fache je Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung unter den Mittelwert der Verteilungskurve in der betrachteten Studienpopulation; die stärkste Voraussagekraft für das spätere Auftreten von Frakturen hat die Messung am entsprechenden Skelettabschnitt, z.B. Messungen am Femur im Hinblick auf das Risiko von Schenkelhalsfrakturen);
- ✧ klinische Osteoporose-Risikofaktoren allein keine Voraussage des Frakturrisikos erlauben;
- ✧ eine erniedrigte Knochendichte und Risikofaktoren für ein erhöhtes Sturzrisiko unabhängige Risikofaktoren sind, die von etwa vergleichbarer relativer Bedeutung sind;
- ✧ Alter, Fragilitätsfrakturen seit Eintritt der Menopause, niedrige Ultraschallwerte und erhöhte Knochenumbaumarker sowie niedriges Körpergewicht zumindest teilweise unabhängig von der Knochendichte das Frakturrisiko mitbeeinflussen;
- ✧ sich die Effekte auf das Frakturrisiko nicht nur einfach addieren, sondern interagieren;
- ✧ bislang keine Kombination von Risikofaktoren eine ausreichend sichere Voraussage des Frakturrisikos erlaubt, um etwa als ‚Screening-Instrument‘ zur Herausfilterung von Hochrisikogruppen eingesetzt zu werden.

2.8. Welche Risikofaktoren sind akkurat und zuverlässig zu erheben und von Nutzen für die Beurteilung des individuellen Frakturrisikos ?

Klinische Risikofaktoren können durch eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung erhoben werden. Eine Beurteilung des Sturzrisikos ist ebenfalls anamnestisch, ggf. ergänzt durch eine kurze orientierende Untersuchung möglich (s. Leitlinie Altersosteoporose).

Die Knochendichtemessung mittels DXA erlaubt bei geringer Strahlenbelastung (1-10 μ Sv) eine akkurate und präzise Messung des Calcium-Hydroxylapatit-Gehaltes im Knochen pro Flächeneinheit und liefert damit ein Surrogat für die Knochenmasse. Die Meßtechnik ist gut validiert; Qualitätsstandards für Meß- und Auswertungsprotokolle sind erarbeitet worden. Eine Beurteilung des individuellen Frakturrisikos auf der Basis der Knochendichte allein ist nicht möglich. Bei einer Spezifität von 80% wird in der Regel lediglich eine Sensitivität von etwa 30% erreicht.

Die Ergebnisse der QUS-Messung des Knochens erfasst bislang nicht genau zu definierende Aspekte der Knochenqualität, die unabhängig von der Knochenmasse die Bruchfestigkeit des Knochens mitbestimmen. Dies erklärt die Ergebnisse der o.g. epidemiologischen Studien, nach denen mittels DXA gemessene Knochendichte und QUS-Messwerte als unabhängige Fraktur-Risikofaktoren von etwa gleichwertiger Bedeutung zu werten sind. Mit anderen Worten, Patientinnen, die aufgrund ihres Knochendichtemesswertes als ‚frakturgefährdet‘ beurteilt werden, sind nicht die gleichen wie Patientinnen, die eine entsprechende klinische Interpretation anhand ihres QUS-Messergebnisses erfahren. Somit ist die röntgenabsorptiometrische Knochendichtemessung sicher nicht durch die strahlenfreie QUS-Messung ersetzbar. Bisherige Studien konnten auch nicht belegen, dass sich die Voraussage des individuellen Frakturrisikos (gemessen an Sensitivität, Spezifität, prädiktivem Wert eines positiven Tests) durch die Kombination beider Tests in Reihe oder in Serie verbessern lässt. Der Einsatz der QUS-Messung ist bei einigen Gerätetypen durch eine im Vergleich zur DXA-Methode wesentliche geringere Messpräzision limitiert. Einige andere Gerätetypen weisen dagegen eine der DXA-Methode vergleichbare Messpräzision auf. Unter den auf dem Markt verfügbaren Gerätetypen für die QUS-Messung des Knochens heben sich drei hervor, für die Messprotokolle mit umfassenden Qualitätsstandards entwickelt wurden (Achilles und Sahara für die Messung am Calcaneus; IGEA für die Messung an den Fingern. Zu diesen Techniken werden Ergebnisse noch laufender epidemiologischer und klinischer Studien in Kürze erwartet und weitere Erkenntnisse über den Stellenwert der QUS-Messung in der Beurteilung des Frakturrisikos liefern.

Eine routinemäßige Bestimmung von Knochenumbaumarkern zur Beurteilung des Frakturrisikos ist derzeit nicht zu empfehlen. Erhebliche Standardisierungsprobleme schränken die Messreliabilität ein. Bislang ist nicht nachgewiesen, dass sich die Voraussage des Frakturrisikos auf individueller Ebene durch die Bestimmung von biochemischen Markern in Serum oder Urin verbessern lässt. Auch hier werden weitere Einsichten aus noch laufenden Studien erwartet.

Eine molekulargenetische Untersuchung zum Vorliegen eines Sp1-Polymorphismus im Typ-I-Polymorphismus ist technisch jederzeit möglich, jedoch bislang ohne ersichtliche klinische Relevanz (s. folgender Punkt 2.9).

2.9. Welche Risikofaktoren sind beeinflussbar, und für welche ist ein Interventionseffekt auf das Frakturrisiko nachgewiesen ?

Eine Beeinflussung von Risikoverhalten (Alkoholkonsum, Zigarettenrauchen, calciumarme Ernährung, körperliche Inaktivität) ist nicht nur im Hinblick auf den Erhalt der Knochengesundheit wünschenswert. Interventionsstudien zur Demonstration von Langzeiteffekten auf das Frakturrisiko sind jedoch überaus schwierig durchzuführen und bislang auch nicht unternommen worden. Ein günstiger Effekt körperlicher Trainingsprogramme und einer optimierten Calcium-Zufuhr auf die Knochendichte ist dagegen gut belegt. Dies gilt sowohl für postmenopausale Frauen als auch für jüngere Frauen und heranwachsende Mädchen.

Frühzeitiges Erkennen von Ursachen sekundärer Osteoporosen nimmt entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf und damit das Frakturrisiko. Klinische Erfahrung zeigt, dass Frakturen durch rechtzeitige Therapie bestimmter Grundkrankheit verhindert werden können (z.B. durch rechtzeitige Indikationsstellung zur Operation der Nebenschilddrüse bei primärem Hyperparathyreoidismus). In anderen Fällen (z.B. Glukokortikoid-Dauertherapie) ist eine genaue Kenntnis der Grundkrankheit Voraussetzung für therapeutische Entscheidungen (s. LL Glukokortikoid-induzierte Osteoporose).

Eine effektive medikamentöse Frakturprophylaxe bei Frauen mit niedrigen Knochendichtemesswerten (2 und mehr Standardabweichungen unterhalb des Hersteller-Referenzwertes) mit und ohne vorbestehende Wirbelfrakturen ist durch Ergebnisse einiger neuerer RCTs belegt. Die Effizienz der Behandlung (ausgedrückt als absolute Risikoreduktion und Numbers-Needed-To-Treat=NNT) ist am höchsten bei Frauen mit niedriger Knochendichte und vorbestehenden Wirbelfrakturen. Außerdem wird der günstige Effekt auf das Frakturrisiko nur zum geringen Teil über eine Erhöhung der Knochendichte erklärt.

In nahezu allen RCTs zur pharmakologischen Reduktion des Frakturrisikos wird ein signifikanter Rückgang der Knochenmarker beobachtet. Zu welchem Anteil der Therapieeffekt hierüber vermittelt wird ist in Ermangelung von Daten bislang nicht geklärt.

Für den Einsatz der QUS-Messung des Knochens liegen bislang keine Erfahrungen aus RCTs vor.

Eine Senkung des Oberschenkelhalsfrakturrisikos durch den Einsatz von Hüftprotektoren bei Altenheimbewohnerinnen mit sehr hohem Sturzrisiko ist durch RCTs gut belegt. Bei älteren, nicht-institutionalisierten Personen konnte in RCTs nachgewiesen werden, dass körperliche Trainingsprogramme und gezielte Sturz-Interventionsprogramme eine erhebliche Senkung des Sturzrisikos bewirken. Ein Einfluss auf das Frakturrisiko war in bisherigen Studien jedoch nicht zu belegen (s. LL. Zur ‚Altersosteoporose‘).

Zu den möglichen prophylaktischen und therapeutischen Konsequenzen einer molekulargenetischen Bestimmung des SP1-Collagen-Typ-I-Polymorphismus liegen bislang keine Erkenntnisse vor.

3. Zusammenfassung Evidenz-basierter Empfehlungen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

3.1. Präventionsstrategien

Die Prävention der postmenopausalen Osteoporose umfasst die Frakturprophylaxe über eine Beeinflussung von Risikofaktoren bei Frauen ohne bisherige Erkrankung (Primärprävention), die möglichst frühzeitige Erfassung und Behandlung von Frauen, bei denen eine Osteoporose aber noch keine Fraktur vorliegt (Sekundärprävention), und die Verhütung weiterer Frakturen und Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit bei Frauen, die bereits osteoporotische Frakturen erlitten haben (Tertiärprävention). Ziel einer optimierten Prävention der postmenopausalen Osteoporose ist in jedem Fall die Reduktion der Frakturzinzidenz und der Erhalt von Lebensqualität bei den betroffenen Frauen. Dieses Ziel sollte möglichst effektiv und - im Hinblick auf begrenzte Ressourcen – auch möglichst effizient erreicht werden.

3.2. Primärprophylaktische Empfehlungen

B

Knochengesunde Lebensweise:

- ✧ regelmäßige körperliche Aktivität und täglicher Aufenthalt im Freien (mindestens 30 Minuten)
- ✧ Ausreichende Grundversorgung mit Calcium. Tägliche Richtwerte sind 1000-1500 mg Calcium (höchster Bedarf an Calcium während der Schwangerschaft und im höheren Lebensalter). Bei gesunden und mobilen Frauen kann dies in der Regel durch eine entsprechende Ernährung (Milch, Milchprodukte, grünes Gemüse, calciumreiches Mineralwasser) erreicht werden.
- ✧ Meiden von Genussgiften (keine Zigaretten; Alkoholkonsum <30g pro Tag)

C

Für Patientinnen mit akut bestehenden Nierensteinen bzw. Anamnese für rezidivierende Nephrolithiasis ist zunächst die fachärztliche Abklärung der Ursachen (Endokrinologie / Urologie) zu empfehlen, um auslösende Grundkrankheiten (z.B. Hyperparathyreoidismus, genetische Störungen des Nieren- und Phosphatstoffwechsels) auszuschliessen. Ist dies erfolgt, ist gegen die o.g. Ernährungsempfehlungen nichts einzuwenden – im Gegenteil scheint sich eine calciumarme Ernährung eher nachteilig auf die Nephrolithiasis auszuwirken.

Diese Empfehlungen stützen sich auf epidemiologische Studien zu den Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen und Interventionsstudien, die einen günstigen Effekt von körperlicher Aktivität und Supplementierung des Nahrungscalciums auf die Knochendichte nachgewiesen haben (**Empfehlungsgrad B**). Primärprophylaktische Interventionsstudien mit dem Zielkriterium ‚Fraktur‘ sind bislang nicht durchgeführt worden. Die wissenschaftliche Evidenz zu Ernährungsempfehlungen bei Nephrolithiasis beruht auf metabolischen Studien und einem RCT (Vergleich einer calciumarmen mit einer proteinreduzierten Diät) (**Empfehlungsgrad C**).

Supplementierung der Nahrung mit Calcium und Vitamin D:

D

Die Supplementierung von Calcium und Vitamin D zur generellen Primärprophylaxe kann derzeit nicht empfohlen werden, da keine Studien vorliegen, die eine Effektivität belegen würden.

B

Bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine tägliche Calciumaufnahme von 1500 mg durch entsprechende Ernährung nicht gewährleistet ist, wird eine tägliche Supplementierung nach Bedarf (bis zu 1000 mg Calcium) empfohlen.

A

Bei institutionalisierten und/oder in ihrer Mobilität eingeschränkten Frauen über 65 Jahren ist eine Supplementierung mit 1200 mg Calcium + 800 IE genuinem Vitamin D3 (Colecalciferol) p. o. täglich zu empfehlen.

C

Bei Patientinnen mit Nephrolithiasis sollte eine zusätzliche Supplementierung der Nahrung mit Calcium und Vitamin D ohne zusätzliche Abklärung und Kontrollen vermieden werden (ggf. fachärztliche Konsultation).

Eine Wirksamkeit ist nur für die Kombination von Calcium und genuinem Vitamin D3, und dies nur im Hinblick auf die Verhinderung nicht-vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen über 65 Jahren in zwei RCTs nachgewiesen (**Empfehlungsgrad A**). Die Frauen der ersten Studie erhielten tägliche orale Gaben von 1200 mg Calcium + 800 IE genuines Vitamin D3 (Colecalciferol); in der zweiten Studie wurden täglich 500 mg Calcium + 700 IE Vitamin D3 verabreicht. Vitamin D3 allein hat sich in zwei weiteren RCTs, darunter eine Studie bei Altenheimbewohnerinnen als nicht wirksam in der Reduktion des Frakturrisikos gezeigt.

A

Postmenopausale Hormontherapie:

Eine Hormontherapie zur Primärprophylaxe osteoporotischer Frakturen kann postmenopausalen Frauen nicht generell empfohlen werden. Die Entscheidung über den Beginn einer Östrogentherapie (bei erhaltenem Uterus in Kombination mit einem Gestagen) bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko sollte unter Abwägung aller möglichen Risiken (erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, Schlaganfall, Herzinfarkt, Brustkrebs) und Nutzen (unmittelbar: Linderung vasomotorischer Beschwerden und genitaler Atrophisierung; mittel- bis langfristig: Reduktion des Risikos für Frakturen und kolorektale Karzinome) gemeinsam mit der Patientin getroffen werden.

Die Empfehlung gründet sich auf veröffentlichte Teil-Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI), die den Effekt einer Hormontherapie auf die Entwicklung verschiedener chronischer Krankheiten (kardiovaskuläre Ereignisse, Krebs, Frakturen) bei ganz überwiegend eingangs gesunden postmenopausalen Frauen untersucht (**Empfehlungsgrad A**). Der Studienarm, in dem 8506 Frauen im Alter von 50-79 Jahren eine orale kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie (täglich 0,625 mg konjugierte equine Östrogene + 2,5 mg Meddroxyprogesteronazetat) erhielten, wurde vorzeitig abgebrochen. Im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (n=8102) erlitten behandelte Frauen signifikant häufiger kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Thromboembolien und Schlaganfall) oder Brustkrebs, aber signifikant weniger häufig Frakturen und kolorektale Karzinome. Eine integrierte Hochrechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit ergab ein Überwiegen der Risiken im Vergleich zum Nutzen. Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht zwischen den Verum- und Plazebo-Gruppe.

Für den zweiten Studienarm der WHI (alleinige Östrogentherapie bei hysterektomierten Frauen) ergab sich bislang kein Anhalt für erhöhte Risiken im Vergleich zur Plazebo-Gruppe. Die Weiterbeobachtung der Frauen dieses Arms wurde bislang wie geplant fortgesetzt. Eine Zwischenauswertung aus Sicherheitsgründen steht für 2003 an. Über den Effekt einer Hormontherapie in anderer Dosierung, Kombination oder Anwendungsform kann in Ermangelung entsprechender Studienergebnisse bislang keine Aussage getroffen werden. Die Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM), ein internationaler (Großbritannien, Australien und Neuseeland), der WHI in Design und Medikation sehr ähnlicher RCT, wurde nach Bekanntgabe der bisherigen Ergebnisse der WHI im Oktober 2002 vorzeitig beendet. Veröffentlichte Ergebnisse liegen aus dieser Studie nicht vor.

B

Östrogen(Gestagen-)therapie bei Frauen mit bilateraler Ovariectomie vor Eintritt der natürlichen Menopause:

Es gibt keine direkten Belege aus RCTs zur effektiven Senkung des Frakturrisikos. Ein günstiger Effekt auf die Knochendichte ist gut belegt. Da bei ovariectomierten Patientinnen auch längerfristig die Linderung östrogenmangelbedingter Symptome (vasomotorische Beschwerden, genitale Atrophisierung) im Vordergrund steht, kann die Indikation für eine Hormontherapie in der Regel großzügiger gestellt werden. Auch hier gilt, dass mögliche Risiken mit der Patientin besprochen und gemeinsam mit der Patientin eine individuelle Entscheidung getroffen werden muß. Diese Entscheidung sollte regelmäßig überprüft werden. Die Frage nach der Dauer der Therapie kann derzeit nicht beantwortet werden; eine Therapie bis zum 50. Lebensjahr mag in Anlehnung an den Median des natürlichen Menopausenalters begründet erscheinen.

Die Studienlage zum Nutzen einer Hormontherapie bei Frauen mit bilateraler Ovariectomie vor Eintritt der natürlichen Menopause ist unbefriedigend (**Empfehlungsgrad B**). Bislang wurde nur ein einziger RCT zur Wirkung auf das Frakturrisiko bei ovariectomierten Patientinnen durchgeführt, dessen methodische Qualität eingeschränkt war (Knochendichte als primärer Endpunkt; Wirbeldeformitäten nur sekundärer Endpunkt; hohe Abbruchquote von 61%). Zudem erhielten die Frauen in der Behandlungsgruppe Mestranol, das nicht zur Hormontherapie empfohlen werden kann. Es besteht dringender Forschungsbedarf.

3.3. Screening auf Osteoporose

B

Es stehen derzeit keine Techniken oder Instrumente zur Verfügung, die den Anforderungen an einen Screeningtest gerecht werden.

3.4. Risiko-Beurteilung

In Ermangelung von Screening-Methoden wird in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien auf der Basis der vorhandenen Evidenz eine ‚Hochrisiko-Strategie‘ empfohlen. Vorhandene Behandlungsoptionen sollen denjenigen Patientinnen verfügbar gemacht werden, die das höchste Frakturrisiko aufweisen und am meisten von der Behandlung profitieren. Es bleibt die Frage, auf welche Risikofaktoren dabei gezielt geachtet bzw. nach welchen gezielt gesucht werden soll. Bislang ist nicht wissenschaftlich durch Evaluationsstudien gesichert worden, wie idealerweise dabei vorgegangen werden soll.

In Kenntnis der wissenschaftlichen Evidenz zu den Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen und zu gesicherten Interventionsmöglichkeiten (s. Punkte 2.5.1.-2.5.4) lassen sich **fünf** unterschiedliche klinische Ausgangssituationen definieren, in denen postmenopausale Frauen besonders gefährdet sind, osteoporotische Frakturen bereits zu haben bzw. innerhalb kurzer Zeit zu erleiden:

B

- (1) Postmenopausale Patientin mit peripheren Fraktur(en) ohne Hochenergietrauma (frisch oder anamnestisch seit Eintritt der Menopause) ⇒ **V. a. osteoporotische Fraktur**
Beispiel: 62jährige Patientin mit distaler Radiusfraktur nach Sturz auf die ausgestreckte Hand
- (2) Postmenopausale Patientin mit sehr niedrigem Körpergewicht (BMI < 20 kg/m²)
ODER ungewollter Gewichtsabnahme > 10% (letztes Vergleichsgewicht)
- (3) Postmenopausale Patientin mit hohem Sturzrisiko
(mindestens 2 häusliche Stürze im letzten Halbjahr, s. LL Altersosteoporose)
- (4) Postmenopausale Patientin mit akut aufgetretenen, starken Rückenschmerzen
ODER Abnahme der Körpergröße > 4 cm (Vergleichsgröße mit 25 J.)
⇒ **V. a. osteoporotische Wirbelfraktur**
- (5) Postmenopausale Patientin mit bestimmten Grunderkrankungen ODER Dauermedikationen, die zu schweren Formen der sekundären Osteoporose führen können:
Alkoholismus; Antiepileptika (Phenytoine); Diabetes mellitus Typ I; Glukokortikoid-Dauermedikation (> 7,5 mg/d Prednisonäquivalent für ≥ 6 Monate); terminale Niereninsuffizienz; prolongierte Hyperthyreose; Malabsorption-Syndrom (Sprue; Z. n. Gastrektomie); chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; perniziöse Anämie; primärer Hyperparathyreoidismus; Z. n. Organtransplantation

3.5. ‚Case-Finding‘, Diagnose und therapeutische Entscheidungsfindung

Eine ‚Hochrisiko-Strategie‘ setzt voraus, dass besonders gefährdete Patientinnen sicher und mit möglichst einfachen Mitteln erfasst werden können, und dass sich gezielte therapeutische Konsequenzen aus der weiteren Vorgehensweise ergeben.

Das weitere Vorgehen hat zum Ziel, möglichst effizient zu einer optimalen therapeutischen Entscheidung zu gelangen, um Frakturen zu verhindern und Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten. Die folgenden Empfehlungen stützen sich auf die hierzu verfügbare, bestmögliche Evidenz.

Ob sich das Frakturrisiko auf Bevölkerungsebene durch die vorgeschlagenen Strategien in nennenswerter Weise reduzieren lässt, muß in Evaluationsstudien überprüft werden. Es besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf in allen Punkten. Umstritten ist z.B., ob zusätzliche Risikofaktoren, z.B. ein höheres Lebensalter (> 65 Jahre oder > 70 Jahre) oder eine positive Familienanamnese (s. Punkt 3.5.2.) eine Indikation zur weiteren Abklärung darstellen sollten. Diesbezügliche Empfehlungen in den U.S.A. weichen von Leitlinienempfehlungen zur Osteoporose in den meisten europäischen Ländern ab. Derzeit gearbeitet wird an der Entwicklung von Risiko-Scores, mit deren Hilfe sich die Voraussage des individuellen Frakturrisikos über definierte Zeiträume (5 Jahre; 10 Jahre) präziser und anschaulicher darstellen lässt.

Vorbild sind hier die Risiko-Scores zur Voraussage des Herzinfarkt-Risikos auf der Basis von Rauchen, Bluthochdruck, Serumcholesterin und Diabetes.

3.5.1. Case-Finding‘

Da die o.g. starken Risikofaktoren (s. Punkt 4.3., klinische Ausgangssituation 1-5) nicht immer im Vordergrund eines konkreten Konsultationsanlasses stehen, und sich das Risikoprofil einer Patientin ändern kann, empfiehlt sich:

- D**
- im konkreten Verdachtsfall an eine weitere Abklärung denken
 - darüber hinaus bei allen postmenopausalen Frauen in regelmäßigen Abständen* eine gezielte Anamnese erheben und Körpergewicht und Körpergröße bestimmen
- GPP

* In Deutschland bietet sich hierzu eine Anbindung an die zweijährliche Gesundheitsuntersuchung nach §25 SGB V an.

3.5.2. Diagnose und therapeutische Entscheidungsfindung

Grundlage der primärärztlichen Abklärung auf Osteoporose bildet eine systematische Anamnese und körperliche Untersuchung hinsichtlich der o.g. starken Risikofaktoren und möglichen Krankheitszeichen. Bei Hochrisikopatientinnen mit den o.g. klinischen Bedingungen (s. Punkt 3.4) sollte die Bestimmung einiger grundlegender Laborparameter hinzutreten.

- B-C**
- Anamnese und körperliche Untersuchung:**
- Aktuelle Beschwerden (akuter Rückenschmerz ? Allgemeinzustand ??)
 - Fraktur- und ggf. Sturzanamnese;
 - Vorgeschichte und körperliche Untersuchung (mögliche Ursachen für sekundäre Osteoporosen, Malignome ?)
 - Messen von Körpergröße und –gewicht und Beurteilung im Verlauf;
 - Bei V. a. osteoporotische Wirbelfraktur (akuter Rückenschmerz ODER Abnahme der Körpergröße > 4 cm), orientierende neurologische Untersuchung

- B-C**
- Basislabor:**
- BSG/CRP; Blutbild; im Serum: Calcium; Phosphat; Alkalische Phosphatase (AP); GGT; Kreatinin; basales TSH; Eiweiß-Immunelektrophorese)

Primäre Formen der Osteoporose führen **nicht** zur Veränderung der oben genannten Laborparameter. BSG/CRP, Blutbild und Elektrophorese dienen der Erfassung entzündlicher, maligner und hämatologischer Prozesse (z.B. Plasmozytom).

Bei erhöhter AP ohne Veränderung der GGT besteht V. a. Osteomalazie.. Ein erhöhtes Serum-Calcium kann endokrine Ursachen (primärer Hyperparathyreoidismus) haben oder auf ein malignes Geschehen (Tumorhypercalcämie) hinweisen. Veränderungen von Phosphat, Kreatinin und GGT weisen auf renale oder hepatische Osteopathien hin. Eine subklinische Hyperthyreose (basal supprimiertes TSH) ist ein bekannter Risikofaktor osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen und kommt mit einer Prävalenz von etwa 10% durchaus häufig vor.

Das weitere Vorgehen erfolgt in Abhängigkeit von der klinischen Ausgangssituation und Vorgeschichte bzw. den Untersuchungsergebnissen.

Erkennen und Abwenden gefährlicher oder komplizierter Verläufe:

- C** Bei V. a. Wirbelfraktur UND neurologischen Symptomen:
⇒ **Klinikeinweisung (V. a. instabile Wirbelfraktur und/oder Malignität)**
- D** Bei Auffälligkeit im Labor ODER relevanten Grundkrankheiten:
⇒ **problemorientierte weitere Abklärung und Therapie nach Grundkrankheit, ggf. Überweisung zum Fachspezialisten**

Wenn kein Anhalt für gefährliche oder komplizierte Verläufe gegeben ist:

Bei V. a. Wirbelfraktur:

⇒ **zunächst Sicherung der Diagnose durch Nativ-Röntgen der BWS und LWS in zwei Ebenen**

⇒ **bei radiologisch gesicherter Wirbelfraktur zusätzlich Knochendichtemessung**

Die Diagnose osteoporotischer Wirbelfrakturen anhand des Röntgenbildes setzt eine große Erfahrung des Beurteilers voraus.

In allen anderen Fällen:

⇒ **zunächst Knochendichtemessung**

⇒ **zusätzlich Nativ-Röntgen der BWS und LWS in zwei Ebenen zum Ausschluss klinisch stummer Wirbelfrakturen bei grenzwertigem Ergebnis der Knochendichtemessung, weil sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben**

Messen der Knochendichte:

Empfohlen wird die Messung mit Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-X-Ray-Absorptiometrie=DXA).

postmenopausale Frauen bis zum 75. Lebensjahr:

Messung zunächst an der Lendenwirbelsäule (LWS), bei normalem oder grenzwertigem Messbefund zusätzlich am Femur (wenn möglich Gesamt-Areal, sonst Oberschenkelhals);

postmenopausale Frauen über 75 Jahre (s. Leitlinie ‚Altersosteoporose‘)

Andere Methoden zur Knochendichtemessung (pQCT-Messung an Radius und Ulna oder pDXA-Messung an Calcaneus oder Radius, QCT an der Wirbelsäule, Quantitative Ultraschallmessung (QUS) des Knochens) können derzeit nicht empfohlen werden.

Es fehlen Erfahrungen aus RCTs zum Effekt einer Pharmakotherapie bei Frauen, die einen bestimmten Messwert unterschreiten.

Interpretieren der Knochendichtemessung mittels DXA bei postmenopausalen Frauen mit starken klinischen Fraktur-Risikofaktoren (s. Punkt 2.4.):

Messwert weniger als 1 Standardabweichung unterhalb des Referenzwertes (T-Score* > -1):

- B** ⇒ aller Wahrscheinlichkeit kein Nutzen einer speziellen Osteoporose-Therapie;
- D** ✧ bei Frakturen ohne adäquates Trauma, Befunde prüfen, andere Ursachen (z.B. lokal-lytische Wirbelprozesse; pathologische Frakturen) bedenken und ausschließen;
- D** ✧ bei Rückenschmerzen, andere Ursachen prüfen und ausschließen;
- D** ✧ bei hohem Sturzrisiko, Sturzintervention nach Bedarf;

Messwert 1-2,5 Standardabweichungen unterhalb des Referenzwertes (T-Score* zwischen -1 und -2,5) :

- B** ⇒ grenzwertiger Befund; klinisch stumme Wirbelkörperfrakturen sollten immer durch Röntgen der BWS und LWS in zwei Ebenen ausgeschlossen werden;
- A; D** ✧ bei radiologisch gesicherten Wirbelfrakturen und T-Score der Knochendichte < -2: Nutzen spezieller medikamentöser Osteoporosetherapie durch RCTs belegt; nicht-medikamentöse Behandlung nach Bedarf;
- D** ✧ bei radiologisch gesicherten Wirbelfrakturen und T-Score der Knochendichte zwischen -1 und -2: Befunde prüfen, andere Ursachen (z.B. lokal-lytische Wirbelprozesse; pathologische Frakturen) bedenken und ausschließen; Nutzen einer speziellen medikamentösen Osteoporosetherapie nicht erwiesen (keine Studien); Rücksprache mit dem Fachspezialisten
- D** ✧ bei peripheren Frakturen ohne Hochenergietrauma (akut oder anamnestisch seit Menopause) und T-Score der Knochendichte < -2: Nutzen einer speziellen medikamentösen Osteoporosetherapie nicht erwiesen.
- B; A** ✧ bei hohem Sturzrisiko: Sturzintervention nach Bedarf; ggf. Hüftprotektoren;
- D** ✧ in anderen Fällen abwartendes Verhalten, Beratung (Reduktion von Risikofaktoren; knochengesunde Ernährung) und Verlaufskontrolle der klinischen Situation (nicht der Knochendichte !) nach 12 Monaten;

Messwert mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Referenzwertes (T-Score* < -2,5):

- A; D** ⇒ behandlungsbedürftiger Befund; Nutzen spezieller medikamentöser Osteoporosetherapie bei Frauen mit und ohne Frakturen durch RCTs belegt; nicht-medikamentöse Behandlung nach Bedarf;
- B** ✧ bei Frauen ohne bisherige Frakturen in Grenzfällen stumme Wirbelkörperfrakturen durch Röntgen der BWS und LWS in zwei Ebenen ausschließen;

* T-Score bezeichnet laut Konvention den relativen Messwert der Knochendichte im Vergleich zum Referenzwert junger, gesunder Frauen.

Begründung der Empfehlungen zur Vorgehensweise:

Über eine Bestimmung des Calcium-Hydroxylapatit-Gehaltes im Knochen erlaubt die Knochendichtemessung eine Abschätzung der Knochenmasse. Damit ist ein wesentliches, aber nicht hinreichendes Kriterium für die Bruchfestigkeit des Knochens gegeben. Eine sichere Voraussage des Frakturrisikos durch die Knochendichte allein ist nicht möglich. Zusätzliche Risikofaktoren sind z.B. der Zustand der knöchernen Mikroarchitektur, der bislang nicht abgebildet werden kann, vorangegangene Frakturen ohne größeres Trauma, ein niedriges Körpergewicht, und ein erhöhtes Sturzrisiko (s. Punkt 3.5.1.-3.5.2.). Gezielt eingesetzt bei Patientinnen mit starken klinischen Risikofaktoren (s. Punkt 3.4) , kann die Knochendichtemessung einen wesentlichen Beitrag zur Sicherung der Diagnose ‚Osteoporose‘ und zur Entscheidung über den Nutzen einer speziellen Osteoporose-Therapie liefern. Abgesehen von extrem niedrigen Messwerten hat das Ergebnis der Knochendichtemessung allein keine ausreichende Aussagekraft zur Voraussage des Frakturrisikos und als Grundlage für therapeutische Entscheidungen.

Zur Messung der Knochendichte stehen auf dem Markt verschiedene Techniken zur Verfügung.

Planare röntgenabsorptiometrische Techniken liefern eine ‚Flächendichte‘ (gemessener Calcium-Hydroxylapatit-Gehalt pro Flächeneinheit in g/cm^2). Hierzu zählen:

- ✧ die zuerst eingeführte und mittlerweile überholte Technik der Single-Photon-Absorptiometry=SPA (deutsch: Ein-Spektren-Photonen-Absorptiometrie) für Messungen der Knochendichte an Calcaneus und Radius
- ✧ die technische Weiterentwicklung der Dual-X-Ray-Absorptiometry=DXA (deutsch: Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie) zur Knochendichtemessung an Lendenwirbelsäule (LWS) und proximalem Femur und der pDXA zur Messung an peripheren Skelettabschnitten wie Calcaneus und Radius;

Computertomographische Verfahren eine Volumendichte (gemessener Calcium-Hydroxylapatit-Gehalt pro Volumeneinheit in g/cm^3). Hierzu zählen:

- ✧ die quantitative Computertomographie (QCT) zur Messung der Knochendichte an der Wirbelsäule;
- ✧ die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) zur Messung der Knochendichte an an Radius und Ulna;

Hinzu gekommen ist in den letzten Jahren die röntgenstrahlenfreie Methode der quantitativen Ultraschallmessung (QUS) an verschiedenen peripheren Skelettabschnitten (Calcaneus, Phalangen, Tibia). Neben der Knochendichte werden bei der QUS offenbar auch Aspekte der Knochenqualität erfasst, die bisher nicht eindeutig definiert werden konnten.

Für die Bewertung der o.g. Verfahren hinsichtlich ihres Einsatzes in der Routinediagnostik sind entscheidend:

- ✧ Messtechnische Aspekte: Richtigkeit, Präzision und Reproduzierbarkeit der Messung;

- ✧ Diagnostische Validität: wie sicher lässt sich zwischen Frauen mit und ohne osteoporotische Frakturen unterscheiden;
- ✧ Prognostische Validität: wie sicher lässt sich das Frakturrisiko voraussagen;
- ✧ Therapeutische Konsequenzen der Messergebnisse;
- ✧ Strahlenbelastung;

Messtechnische Aspekte

Planare röntgenabsorptiometrische Messverfahren haben klare methodische Limitationen, weil (1) die gemessene ‚Flächendichte‘ die tatsächlichen Größenverhältnisse des gemessenen Knochens außer acht lässt, und (2) die Messwerte durch Überlagerungseffekte kalkhaltiger Strukturen nach oben verfälscht werden können. Letzteres betrifft insbesondere Messungen an der LWS (Osteophyten; Aortensklerose). Die DXA-Methode hat grundsätzlich eine hohe Messpräzision (1-3%). Unter den verschiedenen Messarealen schneidet dabei das Gesamt-Areal des proximalen Femurs hinsichtlich der Mess-Präzision am besten ab.

Diagnostische und prognostische Validität:

Für alle Techniken gilt, dass sich im querschnittlichen Gruppenvergleich von Frauen mit und ohne osteoporotische Frakturen signifikante Gruppenunterschiede zeigen (diagnostische Studien der Stufe 1-2), ohne dass eine perfekte Diskrimination gelingt. Ergebnisse aus großen epidemiologischen Studien zur Voraussage des Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen, die eingangs keine Frakturen aufwiesen (diagnostische Studien der Stufe 3), liegen zur Zeit nur für die DXA-Messung an LWS und proximalem Femur sowie die QUS-Messung am Calcaneus vor. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen (**Empfehlungs-Grad: B**):

- ✧ Es besteht ein kontinuierlicher, exponentieller Zusammenhang zwischen Abnahme der Messwerte von QUS oder mittels DXA gemessener Knochendichte und dem absoluten Frakturrisiko, d. h. der Rate neu aufgetretener Frakturen (Frakturinzidenz).
- ✧ Die Stärke des Zusammenhanges entspricht etwa der zwischen Blutdruck und Schlaganfall, d. h. mit Absinken der Messwerte um 1 Standardabweichung unter den Mittelwert der betrachteten Studienpopulation steigt das relative Frakturrisiko (RR) jeweils um das 2-3fache.
- ✧ Der stärkste Zusammenhang zum Frakturrisiko wird für die Knochendichte des betroffenen Skelettabschnittes beobachtet (z.B. Knochendichte der LWS und Wirbelfrakturen; Knochendichte am Oberschenkelhals und Schenkelhalsfraktur).
- ✧ Keine Meßmethode erlaubt eine sichere Voraussage des Frakturrisikos; als limitierender Faktor erweist sich die geringe Sensitivität (ca. 30%) wohingegen die Spezifität über weite Teile des Messspektrums hoch ist.
- ✧ QUS und DXA messen nicht dasselbe; die Messwerte von DXA und QUS wirken wenigstens zum Teil unabhängig voneinander auf das Frakturrisiko (s. Punkt 3.5.3).

- ✧ Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, dass sich die Voraussage des individuellen Frakturrisikos durch Kombinationen von QUS und DXA in Reihe oder in Serie verbessert (s. Punkt 3.5.4).

Therapeutische Konsequenzen der Knochendichtemessung:

In bevölkerungsbezogenen Studien zeigt sich, dass sowohl osteoporose-typische Frakturen als auch sehr niedrige DXA-gemessene Knochendichtewert mit zunehmendem Lebensalter exponentiell ansteigen. Die beste Übereinstimmung im Verlauf der Kurven (**Empfehlungs-Grad: C**) zeigt sich dabei für DXA-gemessene Knochendichtemesswerte an LWS oder Femur, die mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Referenzwertes für junge, gesunde Frauen liegen (T-Score < - 2,5). Eine effektive medikamentöse Frakturprophylaxe bei Frauen mit niedrigen Knochendichtemesswerten (2-3 Standardabweichungen unterhalb des vom Hersteller angegeben Referenzwertes, d.h. T-Score < -2 bis - 3) mit und ohne vorbestehende Wirbelfrakturen ist durch Ergebnisse einiger neuerer RCTs belegt (**Empfehlungs-Grad: A**). Eine höhere Effizienz der Behandlung, ausgedrückt als absolute Risikoreduktion und Numbers-Needed-To-Treat (NNT) ist bei Frauen mit vorbestehenden osteoporotischen Wirbelfrakturen gegeben (**Empfehlungs-Grad: A**).

Für die QUS-Messung am Calcaneus sind anhand prospektiver sowie querschnittlicher Studien und klinischer Vergleichsstudien (für einzelne Geräte) zwischen Frauen mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen klinisch relevante Schwellenwerte publiziert worden. Bislang liegen jedoch keine Ergebnisse aus RCTs zum Effekt einer Pharmakotherapie bei Frauen mit Messergebnissen vor, die einen bestimmten Schwellenwert unterschreiten.

Für die QCT-Messung an der LWS sind anhand querschnittlicher, klinischer Vergleichsstudien zwischen Frauen mit und ohne osteoporotische Wirbelfrakturen Schwellenwerte zur Frakturdiskriminierung publiziert worden. Bislang liegen keine Ergebnisse aus prospektiven epidemiologischen Studien oder RCTs zur prognostischen und therapeutischen Relevanz dieser Schwellenwerte vor.

Strahlenbelastung:

Die QUS-Messung ist strahlenfrei. Die Strahlenbelastung bei der DXA-Methode ist mit 1-10 μ Sv gering.

Gesamtbeurteilung der Knochendichtemessung:

Die Knochendichtemessung ist e i n diagnostisches Hilfsmittel in der Hand der /des betreuenden Ärztin / Arztes und kann niemals allein Grundlage für therapeutische Entscheidungen sein. Die Annahme eines bestimmten Schwellenwertes der Knochendichte zur Unterstützung der Diagnose ‚Osteoporose‘ hat keinen hohen Evidenz-Grad (**Empfehlungs-Grad C**), gerade weil ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen

Knochendichte und Frakturrisiko besteht, ähnlich wie zwischen Blutdruck und Schlaganfall (**Empfehlungs-Grad: B**). Sie leitet sich aus der praktischen Notwendigkeit ab, diagnostische und therapeutische Entscheidungen und damit Klassifizierungen treffen zu müssen. Derzeitige Empfehlungen stützen sich auf die o. g. (s. Punkt 4.4.2.) Ergebnisse aus epidemiologischen Studien (**Empfehlungs-Grad C ??? auch erste mit B ???**) und erste Erfahrungen aus RCTs zur Effektivität spezieller Osteoporose-Therapeutika bei Frauen mit entsprechend erniedrigter, DXA-gemessener Knochendichte (**Empfehlungs-Grad C**).

3.5.3. Weiterführende Diagnostik

D

Weiterführende bildgebende diagnostische Verfahren (z.B. MRT, Skelettszintigraphie, Computertomographie), die Beckenkammbiopsie und die Bestimmung spezieller Laborparameter (Knochenumbaumarker, Parathormon) haben ihren Platz in der Hand des Fachspezialisten zur problemorientierten weiteren Abklärung bei v. a. sekundäre Osteoporosen oder zur Differentialdiagnose bei unklarer Befundlage. Für einen Beitrag zur Entscheidungsfindung im Rahmen der primärärztlichen Routinediagnostik zur Osteoporose gibt es keine Evidenz.

3.6. Spezielle Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie osteoporotischer Frakturen

Alle folgenden Empfehlungen beziehen sich in Voraussetzung der zuvor erläuterten Schritte von Case-Finding, Diagnose und therapeutischer Entscheidungsfindung auf postmenopausale Frauen mit hohem Frakturrisiko, für die sekundäre Ursachen und wichtige Differentialdiagnosen einer Osteoporose zuvor ausgeschlossen wurden.

Behandlung postmenopausaler Frauen mit gesicherten osteoporotischen Wirbelfrakturen:

Akutphase: (Ziel: Schmerzlinderung und möglichst rasche Mobilisierung)

ausreichende Schmerztherapie (WHO-Schema)

Stufe I: Nicht-Opioide (Analgetika, z.B. Paracetamol oder nichtsteroidale Antirheumatika, z.B. Diclofenac)

Stufe II: schwache Opioide (Tilidin-Naloxon; lang wirksame z.B. retardiertes Tramadol, Codein)

Stufe III: (Opiate oral oder transdermal) plus Stufe I dazu ggf. Co-Analgetika (niedrig dosierte Antidepressiva wie Amitriptylin, Muskelrelaxantien wie Tetrazepam)

bei multiplen Frakturen Entlastung durch elastisches Stützband (kein starres Stützkorsett)

Subakute Phase : (Ziel: Mobilisierung; Krankheitsverarbeitung; optimale Therapie-Einstellung)

Rehabilitation: Physiotherapie; Bewegungstraining; Psychologische Betreuung; Fortführung einer suffizienten Schmerztherapie

Allgemeine prophylaktische Empfehlungen: keine Zigaretten; Alkoholkonsum < 30 g pro Tag; regelmäßige körperliche Aktivität;

Spezielle Pharmakotherapie zur Verhinderung weiterer Wirbelfrakturen:

Therapien 1. Wahl:

Alendronat 10 mg/Tag bzw. 70 mg/Woche ODER Raloxifen 60 mg/Tag ODER Risedronat 5mg/Tag bzw. 35 mg/Woche p. o.; zusätzlich 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE genuines Vitamin D3 (Colecalciferol) p. o. täglich n. Bedarf;

Reserve-Therapien bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation der Therapien 1. Wahl:

✧ zur Intervall-Therapie von 4-8 Wochen: Calcitonin-Spray 200 IE/Tag intranasal; zusätzlich 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE genuines Vitamin D3 (Colecalciferol) p. o. täglich n. Bedarf

✧ Etidronat zyklisch intermittierend 400 mg/Tag p. o. für 14 Tage, dann Calcium 500 mg/Tag p. o. für 76 Tage;

✧ Östrogen-therapie, zusätzlich 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE genuines Vitamin D3 (Cholecalciferol) p. o. täglich n. Bedarf; Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie bei Frauen mit intaktem Uterus, alleinige Östrogen-therapie nur bei hysterektomierten Frauen; grundsätzlich unter strenger Indikationsstellung und Abwägung individueller Risiken und Nutzen.

✧ Natrium-Monfluorophosphat 2x 76 mg/Tag p.o. + 1000 mg Calcium p.o. täglich;

✧ Natriumfluorid (slow release): 2x25 mg p.o. zyklisch intermittierend (12 Monate Therapie, 2 Monate Pause)+ 2x400 mg Calcium-Citrat

✧ Alfacalcidol (vitamin-D-Metabolit) 2 x 0,25 µg/Tag p.o.;

Off-Label-Use (ggf. Überweisung an Fachspezialisten):

Bisphosphonate (Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat) i.v. bei oraler Unverträglichkeit von Bisphosphonaten

Calcitriol (Vitamin-D-Metabolit) p.o.;

Chronische Phase: (Ziel: weitere Frakturen verhindern; Mobilität, Funktionsfähigkeit im Alltag und Lebensqualität erhalten)

Dauer der speziellen Pharmakotherapie zunächst maximal 2-3 Jahre – danach Entscheidung über Fortsetzung der Therapie nach klinischem Verlauf – ggf. Überweisung zum Fachspezialisten (Osteologie; Endokrinologie)

klinische Therapiekontrollen (Compliance; Verträglichkeit; Nebenwirkungen) alle 3-6 Monate; bei chronischen Schmerzen Schmerztherapie der Stufe I (Nicht-Opioide) oder Antidepressiva wie Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin oder Muskelrelaxantien, insbesondere solche mit analgetischer Wirkung wie Flupirtin

Bei zentral wirksamen Substanzen ist das möglicherweise erhöhte Sturzrisiko zu berücksichtigen.

Kontrolle der Knochendichte nicht vor Ablauf von 2 Jahren

Therapie-Monitoring mit Hilfe biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels bei fehlender Erfahrung und aus Gründen mangelnder Standardisierung derzeit nicht routinemäßig zu empfehlen

D Anschluss an Selbsthilfegruppen

B; A bei Frauen mit sehr hohem Sturzrisiko zusätzlich Sturzintervention durch gezielte Risikoreduktion ggf. Hüftprotektoren

3.6.1. Schmerztherapie und Rehabilitation

Aus methodischen aber auch ethischen Gründen sind zur Schmerztherapie und Rehabilitation kaum Ergebnisse aus RCTs verfügbar. Eine suffiziente Schmerztherapie ist entscheidende Voraussetzung für eine möglichst frühzeitige Mobilisierung und damit für den Erhalt der Funktionsfähigkeit, insbesondere in der akuten Phase nach osteoporotischen Wirbelfrakturen. Es gelten daher im wesentlichen Empfehlungen wie zur Bekämpfung des Tumorschmerzes (WHO-Schema). Bei multiplen Wirbelfrakturen hat sich der Einsatz elastischer Stützmieder bewährt. Unterstützend zur Schmerzlinderung und Muskelrelaxation können physikalisch-balneologische Massnahmen (lokale Kälte-, Wärmebehandlung; Reizstrom; Moor-Packungen, Bäder), und leichte Streichmassagen eingesetzt werden. Kräftige Massagen sind bei Wirbelfrakturen kontraindiziert. Das Erlernen von Entspannungstechniken ist hilfreich. Ein günstiger Effekt körperlicher Trainingsprogramme zur Verhinderung neuer Frakturen ist nicht erwiesen, wohl aber werden körperliche Funktionsfähigkeit, Befindlichkeit und Lebensqualität günstig beeinflusst.

3.6.2 Spezielle Pharmakotherapie

In Deutschland zugelassene spezielle Osteoporose-Therapeutika sind (in alphabetischer Reihenfolge): Bisphosphonate (Alendronat; Etidronat; Risedronat), Calcitonin vom Lachs; Natriumfluorid und Natrium-Monofluorophosphat; Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen; Raloxifen als Vertreter der Selektiven Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERMS); Vitamin D-Metabolite (1-Alpha-Hydroxy-Vitamin D3=Alfacalcidol).

Calcium und genuines Vitamin D3 (Colecalciferol) sind als Nahrungssupplemente zur ergänzenden Osteoporose-Therapie zugelassen. Zur Behandlung der Osteoporose bei entsprechender zusätzlicher Indikationsstellung (Kachexie; Muskelschwäche) ist auch das Anabolikum Nandrolat zugelassen. Für Nandrolat ist ein Effekt auf das Frakturrisiko bislang nicht in RCTs untersucht worden. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3=Calcitriol ist in Deutschland nicht zugelassen, daher ist nur eine Off-Label-Anwendung möglich. Das gleiche gilt auch für eine i.v. Anwendung von Bisphosphonaten.

Tabellen 1-4 des Anhangs liefern eine zusammenfassende Beschreibung von RCTs bei postmenopausalen Frauen, in denen die Wirksamkeit der o. g. Präparate zur Verhinderung von Frakturen überprüft wurde. Dabei wird eine Unterteilung nach dem klinischen Ausgangsbefund der Studienpopulation (vorbestehende osteoporotische Wirbelfrakturen; sehr niedrige Knochendichte; normale Knochendichte; andere Einschlusskriterien) vorgenommen. Eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse für einzelne Therapeutika ist nicht gegeben, weil Größe und Alter der Studienpopulation sowie Design der einzelnen Studien viel zu stark variieren.

Bei postmenopausalen Frauen mit bereits vorliegenden osteoporotischen Wirbelfrakturen ist die Wirksamkeit von Alendronat 10 mg/Tag p.o. (2 Studien), Raloxifen 60 mg/Tag p.o. (1 Studie) und Risedronat 5 mg/Tag p.o. (2 Studien) im Hinblick auf die Verhinderung weiterer Wirbelfrakturen gut belegt (**Empfehlungsgrad A**).

Für Alendronat (1 Studie) und Risedronat (2 Studien, davon 1 mit knapp nicht signifikantem Effekt) ist in Subanalysen der o.g. RCTs mit etwas geringerer Evidenzstärke auch eine Wirksamkeit zur Verhinderung nicht-vertebraler Frakturen demonstriert worden. Ein Effekt von Raloxifen zur Verhinderung nicht-vertebraler Frakturen konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Eine Wirksamkeit von Risedronat zur Reduktion des Risikos von Oberschenkelhalsfrakturen und aller nicht-vertebralen Frakturen konnte in einem RCT mit primärem Endpunkt ‚Oberschenkelhalsfraktur‘ für postmenopausale Frauen im Alter von 70-79 Jahren mit dem Einschlusskriterium ‚deutlich erniedrigte Knochendichte (T-Score < -3)‘ gezeigt werden. In nachträglicher Subanalyse unter Einteilung der Studienpopulation in Frauen mit und ohne vorbestehende Wirbelfrakturen war der Effekt nur für die Untergruppe von Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen signifikant.

Gemäß der Einschlusskriterien lag bei den Studienteilnehmerinnen aller o.g. RCTs eine deutlich erniedrigte Ausgangs-Knochendichte vor (T-Score < -2 oder niedriger in Relation zum Referenzwert der jeweiligen Gerätehersteller).

Auf der Basis von RCTs, die eine vergleichbar günstige Wirkung auf die Knochendichte wie in den RCTs mit täglicher Dosierung belegen, sind Alendronat und Risedronat auch in der einmalig wöchentlichen Dosierung (Alendronat 70 mg/Woche ODER Risedronat 35 mg/Woche) zugelassen.

Alle übrigen zur speziellen Osteoporose-Therapie zugelassenen Therapeutika können hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf das Frakturrisiko nicht mit gleicher Evidenz belegt werden (**Empfehlungsgrad B**). Hauptgrund ist eine stark eingeschränkte Studienqualität; zum Teil kommen inkonsistente Ergebnisse hinzu.

3.6.3. Kontraindikationen und Nebenwirkungen der speziellen Pharmakotherapie

Jede therapeutische Entscheidung ist unter Berücksichtigung der möglichen Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen, der möglichen Langzeiteffekte, der Komorbidität bzw. des individuellen Risikoprofils der Patientin zu treffen.

Absolute Kontraindikationen einer Bisphosphonat-Therapie sind: Osteomalazie, Hypokalzämie, schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 35 ml/min) und vorbestehende Erkrankungen des Ösophagus, die zu Transportstörungen führen können (Achalasie, Strikturen, Divertikel). Bei eingeschränkter Nierenfunktion und Nierenstein-Anamnese ist eine engmaschige Überwachung des Serum- und Urin-Calciums erforderlich.

Alle Bisphosphonate sind oral schlecht verfügbar und bergen die Gefahr gastrointestinaler Irritationen. Eine seltene (1-3%) aber sehr schwerwiegende Komplikation ist die erosive Ösophagitis mit Gefahr der Perforation und nachfolgenden Mediastinitis. Insgesamt werden gastrointestinale Nebenwirkungen bei täglicher Einnahme weniger häufig unter Risedronat (20-30%) als unter Alendronat (40-50%) berichtet. Eine intermittierende, wöchentliche Gabe (Alendronat 70 mg ODER Risedronat 35 mg) scheint für beide Präparate bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen günstiger zu sein als die tägliche Einnahme. Am seltensten sind Berichte zu gastrointestinalen Nebenwirkungen unter zyklisch-intermittierender Etidronat-Therapie. Durch eine enge Kopplung von Knochenabbau und -anbau besteht unter Bisphosphonattherapie zusätzlich mittel- und längerfristig die Gefahr einer gestörten Knochenmineralisation. Am größten ist diese Gefahr bei Bisphosphonaten der ersten Generation (Etidronat), die in ihrer anti-resorptiven Wirkung weniger potent sind und daher in wesentlich höheren Einzeldosen verabreicht werden müssen.

Absolute Kontraindikationen einer Therapie mit Raloxifen sind vorangegangene thromboembolische Ereignisse (Lungenembolie; tiefe Venenthrombosen; Retina-Thrombosen).

Bei Frauen mit vasomotorischen klimakterischen Symptomen kann unter Raloxifen eine Zunahme dieser Symptomatik eintreten. Die bedrohlichsten unter den unerwünschten Nebenwirkungen (Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen) traten in der MORE-Studie selten, jedoch signifikant häufiger in den Raloxifen-Gruppen als unter Plazebo auf (0.3% unter Plazebo, jeweils 1% unter Raloxifen 60 mg und Raloxifen 120 mg täglich; Relatives Risiko (RR): 3.1; 95% KI: 1.5-6.2; Number-Needed-to-Harm=NNH pro Jahr: 429). Weitere, unter Raloxifen gegenüber Plazebo signifikant häufiger als unter Plazebo beobachtete unerwünschte Nebenwirkungen waren: grippeähnliche Symptome (13-14% gegenüber 11%); Hitzewallungen (10-12% gegenüber 6%); endometriale Flüssigkeitsansammlungen nach vaginalem Ultraschallbefund (8-9% gegenüber 6%); Krämpfe in den Beinen (je 7% gegenüber 4%); periphere Ödeme (5-6% gegenüber 4%). Nur für Hitzewallungen wird eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet.

Folgende klinische Ereignisse wurden dagegen bislang unter Raloxifen signifikant seltener beobachtet als unter Plazebo: Mamma-Karzinome (RR: 0.3; 95% KI: 0.2-0.6); Bluthochdruck (7% gegenüber 9%); Hypercholesterinämie (2% gegenüber 5%); Hämaturie (1% gegenüber 2%).

Zwei Auswertungen der MORE-Studie (nach 3 und 4 Jahren) zum Effekt von Raloxifen auf den sekundären Endpunkt Brustkrebs bestätigen, dass Raloxifen das relative Risiko Östrogenrezeptor-positiver Mamma-Karzinome bei postmenopausalen Frauen (RR:0.10; 95% KI: 0.04-0.24) über mindestens vier Jahre senkt. Auf der Grundlage der Erfahrungen mit Tamoxifen, einem therapeutisch genutzten SERM zur adjuvanten Therapie bei Mamma-Karzinom kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein protektiver Effekt durch veränderte Konfiguration des Östrogenrezeptors unter längerfristiger Raloxifen-Einwirkung verliert oder sogar umkehrt. Die absolute Risikoreduktion bei allen Frauen gemeinsam ist zudem recht gering und mit 0.8% in der gleichen Größenordnung wie die Erhöhung des Risikos für thromboembolische Ereignisse. Eine jüngste Subanalyse der Brustkrebs-Daten aus der MORE-Studie hat ergeben, dass der protektive Effekt von Raloxifen auf das Brustkrebsrisiko zwar grundsätzlich unabhängig von verschiedenen Ausgangsrisiken ist, die absolute Risikoreduktion in bestimmten Untergruppen von Frauen aber höher liegt.

Hierzu gehörten Frauen mit positiver Familienanamnese für Mamma-Karzinome und Frauen mit höherer Knochendichte. Eine weitere Subanalyse der Daten hat vor kurzem gezeigt, dass der Östradiol-Serumspiegel möglicherweise ein besonderer guter Indikator für die Effektivität der Raloxifen-Therapie in Bezug auf die Reduktion des Mamma-Ca-Risikos ist. Bei Frauen mit Östradiol-Serumspiegeln > 10 pmol/L betrug die absolute Risikoreduktion unter Raloxifen über 4 Jahre immerhin 2.2% (NNT pro Jahr: 182), während sich bei Frauen mit niedrigeren bzw. nicht nachweisbaren Östradiol-Spiegeln kein Effekt nachweisen ließ. Langzeitstudien sind daher unbedingt erforderlich, um die individuellen Risiken und Nutzen einer Raloxifen-Therapie beurteilen zu können.

Der Effekt von Raloxifen auf das kardiovaskuläre Risiko postmenopausaler Frauen ist ebenfalls noch ungeklärt. Eine jüngste Analyse der MORE-Daten ergab einen protektiven Effekt auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse nur in der Subgruppe von Frauen mit eingangs erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Der Effekt von Raloxifen auf harte koronare Endpunkte wird in einer derzeit laufenden internationalen, multizentrischen randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelblind durchgeführten Studie (Raloxifene Use for the Heart Study=RUTH) bei über 55jährigen postmenopausalen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit (KHK) oder hohem KHK-Risiko geprüft. Primäre Zielkriterien dieser sekundärpräventiven Studie, die über 10.000 Frauen einschließen soll, sind zum einen akute koronare Ereignisse (koronarer Herztod, Myokardinfarkt, sonstige koronare Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen), zum anderen alle invasiven Formen des Mamma-Karzinoms. Daneben sind zahlreiche sekundäre Endpunkte definiert, vor allem alle sonstigen kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle einschließlich Schlaganfall, Gesamtmortalität und Frakturen.

Eine ebenfalls separate Auswertung der MORE-Studie zum Einfluss von Raloxifen auf verschiedene Parameter kognitiver Partialfunktionen (sekundärer Endpunkt) zeigte weder positive noch negativ zu wertende Effekte.

Zu den absoluten Kontraindikationen einer postmenopausalen Östrogentherapie zählen: vorbestehende koronare Herzkrankheit, vorangegangene thromboembolische Ereignisse, vorangegangener Schlaganfall, Thrombophilie, schwere Einschränkung der Leberfunktion. Absolut kontraindiziert ist zudem die alleinige Östrogen-Substitutions-Therapie (ohne Gestagen-Zusatz) bei Frauen mit intaktem Uterus aufgrund des hohen Risikos eines Endometrium-Karzinoms. Eine eigene oder familiäre Anamnese für Mamma-Karzinom wird nicht grundsätzlich als absolute Kontraindikation betrachtet. Die Prävention oder Therapie einer postmenopausalen Osteoporose bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom mit Östrogenen wird jedoch **nicht** empfohlen (Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2002).

Insgesamt ist eine umfassende Beurteilung zu Nutzen und Risiken der postmenopausalen Östrogentherapie im Hinblick auf verschiedene wichtige Krankheits-Endpunkte bei postmenopausalen Frauen weiterhin nur eingeschränkt möglich. Bei eingangs gesunden postmenopausalen Frauen unter oraler Kombinationstherapie mit einer bestimmten Östrogen-Gestagen-Kombination (Teil-Ergebnisse der Women's Health Initiative=WHI) überwiegt ein erhöhtes 5-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs den beobachteten Nutzen von weniger Kolonkarzinomen und Frakturen. In anderen

größeren RCTs wurde bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen keine Reduktion des Fraktur-Risikos oder des kardiovaskulären Risikos beobachtet (Heart-And-Estrogen/Progestin-Replacement-Study (HERS); Ergebnisse nach Beobachtungsdauer von 4,1 und 6,8 Jahren).

Zu Nutzen und Risiken anderer Östrogene (ausser konjugierten equinen Östrogenen), auch hinsichtlich des Stellenwerts in Prävention und Therapie von postmenopausaler Osteoporose, kann derzeit keine gut begründete Aussage gemacht werden, da der WHI-Studie qualitativ vergleichbare RCTs fehlen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß andere Östrogene und andere Gestagene, bezogen auf den WHI-RCT, ein ähnliches Nutzen-Risiko-Profil haben. Zu speziellen Subgruppen von Frauen mit stark erhöhtem Frakturrisiko kann in Ermangelung entsprechender Studienergebnisse bislang keine Aussage getroffen werden. Für die spezielle Gruppe der Frauen mit vorzeitiger Menopause (vor dem 40. Lebensjahr) und bilateraler, in der Prämenopause durchgeführter Ovariectomie, besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

Absolute Kontraindikation für eine Calcitonin-Therapie ist eine Hypocalcämie. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Flush, Übelkeit, Erbrechen, Reizungen der Nasenschleimhaut und Nasenbluten.

Absolute Kontraindikation für eine Therapie mit Natrium-Fluorid oder Natrium-Monofluorophosphat sind Osteomalazie und schwere Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion. Die schwerwiegendste, in mehreren RCTs berichtete Nebenwirkung ist ein vermehrtes Auftreten peripherer Frakturen unter Natrium-Fluorid im Vergleich zu Placebo. Gastrointestinale Unverträglichkeit, Gelenkschmerzen und -schwellungen sind in den verschiedenen RCTs beobachtet worden.

Absolute Kontraindikation für den Einsatz von Vitamin D-Metaboliten ist eine Hypervitaminose D oder (Ausnahme: spezielle fachärztliche Entscheidung) gleichzeitige Behandlung mit genuinem Vitamin D3 (Colecalciferol). Hauptnebenwirkung ist die Hyperkalzämie.

3.6.4. Verlaufskontrolle und Therapiedauer bei spezieller Pharmakotherapie

Unter spezieller Pharmakotherapie der Osteoporose wird eine engmaschige klinische Therapie-Kontrolle alle 3-6 Monate im Hinblick auf Verträglichkeit, unerwünschte Nebenwirkungen und Compliance empfohlen. Eine erste Kontrolle der Knochendichte (DXA) ist erst nach Ablauf von 2 Jahren sinnvoll. Die therapeutischen Effekte auf das Frakturrisiko korrelieren nach bisherigen Ergebnissen nur mäßig mit der Zunahme der Knochendichte, insbesondere mit Veränderungen der Knochendichte im ersten Jahr. Bislang ist unklar, wann von einem Therapie-Versagen ausgegangen werden muss. Stagnieren oder gar Abfall der Knochendichte, und selbst das Auftreten einer Fraktur unter Behandlung kann nicht generell als Therapieversagen gewertet werden. Eine routinemäßige Therapiekontrolle durch Bestimmung biochemischer Parameter des Knochenbaus kann derzeit nicht empfohlen werden, da große Standardisierungsprobleme bestehen und wesentliche Ergebnisse aus laufenden Studien noch ausstehen. Bei Verdacht auf Therapieversagen sollten Compliance und die Befundlage (Ausschluss sekundäre

Osteoporose) überprüft und die Patientin an den Fachspezialisten (Osteologie; Endokrinologie) überwiesen werden.

Nachbeobachtungen von Patientinnen mit Osteoporose nach Absetzen der Therapie mit antiresorptiven Substanzen sprechen für ein Anhalten des Effektes auf die Knochendichte über maximal zwei Jahre. Wie lange insgesamt behandelt werden soll und darf, kann nicht verbindlich beantwortet werden. Bisherige Erfahrungen aus RCTs erstrecken sich in der Regel über maximale Behandlungszeiträume von 3-4 Jahren (Alendronat, Raloxifen, Risedronat), bei Etidronat bis zu 7 Jahren. Daten zu unerwünschten Langzeitwirkungen von speziellen Osteoporose-Therapeutika auf den Knochen und andere Organsysteme fehlen bislang. Risiken und Nutzen einer längeren Behandlung müssen weiter untersucht werden. Hier besteht dringender Forschungsbedarf. Über die Fortsetzung einer Therapie nach 2-3 Jahren sollte anhand des klinischen Verlaufs und ggf. in Rücksprache mit einem Fachspezialisten (Osteologie; Endokrinologie) beraten werden (**Empfehlungsgrad D**).

3.6.5. Kombinationstherapien

Abgesehen von einer ggf. notwendigen Nahrungs-Supplementierung mit Calcium und Vitamin D sind Kombinationstherapien spezifischer Osteoporose-Therapeutika aus Mangel an Erfahrung derzeit nicht zu empfehlen (**Empfehlungsgrad D**).

3.6.6. Andere diskutierte medikamentöse Möglichkeiten zur Reduktion des Frakturrisikos

Zur Wirksamkeit von HMG-CoA Reduktase Inhibitoren (Statinen) und Thiazid-Diuretika sowie des Gestagens Tibolon (partiell androgene und östrogene Wirkungen) und des Androgens Nandrolat liegen bislang keine Daten aus RCTs mit dem klinischen Endpunkt ‚Fraktur‘ vor. Daten aus Beobachtungsstudien sind bezüglich eines protektiven Effekts auf das Frakturrisiko für Thiaziddiuretika überaus konsistent, für Statine dagegen widersprüchlich. Ein protektiver Effekt von Thiazid-Diuretika auf die Knochendichte ist durch Ergebnisse eines RCT guter Qualität belegt. Ein günstiger Effekt von Tibolon auf die Knochendichte ist in mehreren kleineren RCTs und einem größeren RCT guter Qualität gezeigt worden.

Ein knochenprotektiver Effekt von Ipriflavin, einem synthetischen Isoflavon auf den Erhalt der Knochendichte oder die Reduktion des Frakturrisikos ist auf der Basis von zellbiologischen, tierexperimentellen und klinischen Beobachtungsstudien postuliert worden. Der bislang einzige RCT bei postmenopausalen Frauen mit niedriger Knochendichte zeigte keine Wirksamkeit hinsichtlich des Erhalts der Knochendichte oder der Reduktion des Risikos von Wirbelfrakturen.

Zusammenfassend kann im Hinblick auf eine möglicherweise günstige Beeinflussung des Frakturrisikos nur der Einsatz von Thiaziden mit entsprechender Einschränkung durch den Mangel an direkter Evidenz aus RCTs empfohlen werden.

3.6.7. Vertebroplastie/Kyphoplastie

Es handelt sich um operative Techniken zur Wiederaufrichtung und Stabilisierung eingesinkter Wirbelkörper. Zum Erfolg dieser Verfahren liegen bislang nur Einzelfallberichte und Kurzzeitergebnisse vor (**Empfehlungsgrad D**). Noch ist ungeklärt, welche Patientinnen in welcher Weise von dieser Intervention profitieren, und mit welchen Risiken und Langzeitfolgen zu rechnen ist. Betroffene Patientinnen, sollten darüber informiert werden, dass diese Techniken existieren und sich derzeit im experimentellen Stadium befinden. Anwendungsmöglichkeiten im Rahmen von klinischen Studien sollten im Einzelfall mit der betroffenen Patientin und in konsiliarischer Rücksprache mit Fachspezialisten ausgewiesener Zentren erörtert werden.

3.6.8. Sturzintervention

Bei Frauen mit hohem Sturzrisiko ist je nach Vorgeschichte, klinischer Gesamtsituation und Knochendichtebefund die Reduktion des Sturzrisikos allein oder in Kombination mit spezieller Pharmakotherapie zu empfehlen. Bei älteren Patientinnen > 65 Jahre, die institutionalisiert und/oder eingeschränkt mobil sind, sollte auch bei grenzwertigen Knochendichtemesswerten zumindest eine Optimierung der Calcium und Vitamin-D-Versorgung (500-1000 mg Calcium + 800 IE genuines Vitamin D3 p.o. täglich) erfolgen (**Empfehlungsgrad A**). Eine Reduktion des Sturzrisikos durch Beeinflussung multipler Risikofaktoren bei > 80jährigen Patientinnen ist durch RCTs belegt. Ein direkter Effekt auf das Frakturrisiko konnte jedoch in bisherigen Studien nicht nachgewiesen werden (**Empfehlungsgrad A**). Mehrere RCTs haben eine Reduktion der Schenkelhalsfrakturrate um etwa 50% durch das konsequente Tragen von Hüftprotektoren belegt (**Empfehlungsgrad A**). Die Effektivität dieser Maßnahme scheint durch mangelnde Akzeptanz und damit Compliance limitiert zu werden.

Behandlung postmenopausaler Frauen mit sehr niedriger Knochendichte (DXA-T-Score an LWS oder proximalem Femur < -2,5* und starken klinischen Fraktur-Risikofaktoren (s. Punkt 2.4.), aber ohne Nachweis von osteoporotischen Wirbelfrakturen:

B

Allgemeine prophylaktische Empfehlungen: Nikotinabstinenz; Alkoholkonsum < 30 g pro Tag; nach Möglichkeit regelmäßige körperliche Aktivität und täglicher Aufenthalt im Freien;

B

Bewegungstherapie - günstiger Effekt auf die Knochendichte durch RCTs nachgewiesen, aber bislang keine direkte Evidenz für Reduktion des Frakturrisikos

Medikamentöse Osteoporose-Therapie zur Verhinderung osteoporotischer Wirbelfrakturen:

Therapien 1. Wahl:

A

Alendronat 10 mg/Tag bzw. 70 mg/Woche p.o. ODER Raloxifen 60 mg/Tag p.o. zusätzlich 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE genuines Vitamin D3 (Colecalciferol) p. o. täglich n. Bedarf;

B*

Risedronat 5mg/Tag bzw. 35 mg/Woche p. o. zusätzlich 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE genuines Vitamin D3 (Colecalciferol) p. o. täglich n. Bedarf;

Reserve-Therapien bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation der Therapien 1. Wahl:

B

✧ Natrium-Monofluorophosphat 2 x 76 mg/Tag p.o. + 1000 mg Calcium p.o. täglich;

B

✧ Östrogenstherapie, zusätzlich 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE genuines Vitamin D3 (Cholecalciferol) p. o. täglich n. Bedarf; Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie bei Frauen mit intaktem Uterus, alleinige Östrogenstherapie n_u_r bei hysterektomierten Frauen; grundsätzlich unter strenger Indikationsstellung und Abwägung individueller Risiken und Nutzen.

D

Spezielle medikamentöse Osteoporose-Therapie für zunächst maximal 2-3 Jahre – danach Entscheidung über Fortsetzung der Therapie nach klinischem Verlauf – ggf. Überweisung zum Fachspezialisten (Osteologie; Endokrinologie)

D

GPP

klinische Therapiekontrollen (Compliance; Verträglichkeit; Nebenwirkungen) alle 3-6 Monate

B

Kontrolle der Knochendichte nicht vor Ablauf von 2 Jahren

C

Therapie-Monitoring mit Hilfe biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels bei fehlender Erfahrung und aus Gründen mangelnder Standardisierung derzeit nicht routinemäßig zu empfehlen

B; A

Bei Frauen mit sehr hohem Sturzrisiko zusätzlich Sturzintervention durch gezielte Risikoreduktion ggf. Hüftprotektoren

* In Anbetracht der konsistenten Ergebnisse von RCTs bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen ist der Empfehlungsgrad vermutlich unterbewertet.

Empfehlungen zur allgemeinen prophylaktischen Maßnahmen (Reduktion verhaltensbedingter Risikofaktoren) leiten sich aus prospektiven epidemiologischen Untersuchungen zum Effekt dieser Faktoren auf das Frakturrisiko ab. Der Effekt einer mechanischen Belastung des Knochens durch regelmäßige Belastung ist durch RCTs belegt. Hohe Belastung (Krafttraining, Aerobic, Bewegungstraining) wirkt sich günstig auf die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule aus, während regelmäßiges Gehen die Knochendichte am proximalen Femur erhöht. Ob sich dieser Effekt in eine Reduktion des Frakturrisikos umsetzt ist bislang nicht in RCTs untersucht worden (**Empfehlungsgrad B**).

Eine Wirksamkeit zur Prophylaxe von (radiographisch erfassten) Wirbelfrakturen bei Frauen mit niedriger Knochendichte (T-Score mindestens < -2 bezogen auf Referenzwerte der DXA-Gerätehersteller), aber ohne vorbestehende Wirbelfrakturen ist für Alendronat 10 mg p.o. und Raloxifen 60 mg p.o. täglich in jeweils einem qualitativ guten RCT mit hohen Fallzahlen gezeigt worden (**Empfehlungsgrad A**). Für Risedronat 5 mg p.o. täglich ist ein entsprechender protektiver Effekt auf radiographisch erfasste Wirbelfrakturen in einer jüngsten gepoolten nachträglichen Analyse von vier RCTs gezeigt worden. Daher ist methodisch-formal nur ein **Empfehlungsgrad B** zu vergeben. In Anbetracht der konsistenten Ergebnisse von RCTs bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen ist der Empfehlungsgrad vermutlich unterbewertet.

Bei sehr niedrigen Knochendichtemesswerten am proximalen Femur (T-Score < -3 bezogen auf Hersteller-Referenzwerte) konnte für Alendronat auch ein protektiver Effekt auf alle klinisch erfassten Frakturen (vertebrale und nicht-vertebrale) demonstriert werden. Eine entsprechend, nach Knochendichte stratifizierte Sub-Analyse der Ergebnisse war geplant. Kritischer zu betrachten ist dagegen eine nachträgliche Sub-Analyse der Daten nach Fraktur-Typ, wobei dabei ein protektiver Effekt von Alendronat speziell auf das Risiko von Oberschenkelhals-Frakturen aufgezeigt wurde. Für Raloxifen konnte ein Effekt auf nicht-vertebrale Frakturen bislang nicht gezeigt werden. Eine Wirksamkeit von Risedronat zur Reduktion des Risikos von Oberschenkelhalsfrakturen und aller nicht-vertebralen Frakturen konnte in einem RCT mit primärem Endpunkt ‚Oberschenkelhalsfraktur‘ für postmenopausale Frauen im Alter von 70-79 Jahren mit dem Einschlusskriterium ‚deutlich erniedrigte Knochendichte (T-Score < -3)‘ gezeigt werden. In nachträglicher Subanalyse unter Einteilung der Studienpopulation in Frauen mit und ohne vorbestehende Wirbelfrakturen war der Effekt jedoch nur für die Untergruppe von Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen signifikant (s. o.).

Ein einzelner RCT mit kleiner Fallzahl aber sonst guter Qualität hat einen protektiven Effekt von niedrig dosiertem Natrium-Monofluorophosphat (2 x 76 mg p.o. täglich) im Hinblick auf die Entstehung radiographisch erfasster, osteoporotischer Wirbelfrakturen demonstriert. Allerdings hatten einige wenige Frauen eingangs Wirbelfrakturen. Eine stratifizierte Auswertung war nicht möglich (**Empfehlungsgrad B**).

Für Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Dauer und Verlaufskontrolle und Kombinationen einer speziellen Pharmakotherapie sowie zur Sturzprophylaxe gelten die gleichen Empfehlungen wie für Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen.

Behandlung postmenopausaler Frauen mit grenzwertiger Knochendichte (DXA-T-Score an LWS oder proximalem Femur <-1 bis $-2,5$) und starken klinischen Fraktur-Risikofaktoren (s. Punkt 2.4.), aber ohne Nachweis von osteoporotischen Wirbelfrakturen:

B

Allgemeine prophylaktische Empfehlungen: Nikotinkarenz; Alkoholkonsum < 30 g pro Tag; nach Möglichkeit regelmäßige körperliche Aktivität und täglicher Aufenthalt im Freien; calciumreiche Ernährung (Richtwert für den Tagesbedarf: 1500 mg)

Supplementierung von Calcium und genuinem Vitamin D3 (Colecalciferol):

B

Bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine tägliche Calciumaufnahme von 1500 mg durch entsprechende Ernährung nicht gewährleistet ist, wird eine tägliche Supplementierung nach Bedarf empfohlen

A

Bei institutionalisierten und/oder in ihrer Mobilität eingeschränkten Frauen über 65 Jahren ist eine Supplementierung mit 1200 mg Calcium + 800 IE genuinem Vitamin D3 (Colecalciferol) p. o. täglich zu empfehlen

Spezielle Osteoporose-Therapie:

B

Eine spezielle Osteoporose-Therapie wird nicht empfohlen, da ihr Nutzen in dieser klinischen Konstellation bislang nicht belegt ist. Allerdings sollten stumme Wirbelfrakturen durch Röntgenaufnahmen der BWS und LWS in zwei Ebenen immer ausgeschlossen worden sein. Bei Vorliegen von Wirbelfrakturen gelten die Empfehlungen für Frauen mit osteoporotischen Wirbelfrakturen (s.o.).

B; A

Bei Frauen mit hohem Sturzrisiko zusätzlich Sturzintervention durch gezielte Risikoreduktion ggf. Hüftprotektoren

D

Verlaufskontrolle der klinischen Situation (nicht der Knochendichte !) nach 12 Monaten;

Bisherige RCTs, die eine effektive Verhinderung erster osteoporotischer Wirbelfrakturen für verschiedene Substanzen belegen, zeigen einen Effekt nur bei Frauen mit sehr niedrigen Knochendichtemesswerten (DXA-T-Score an LWS oder proximalem Femur $< -2,5$ bzw. absoluter Messwert der DXA-gemessenen Knochendichte am proximalen Femur $< 0,59$ g/cm²). Für Frauen mit Messwerten $> 0,59$ g/cm² war in der entsprechenden Studie kein therapeutischer Effekt zu verzeichnen. Allerdings wurde in keiner der bisherigen RCTs eine zusätzliche Unterteilung der Auswertungen nach klinischem Risikoprofil der Frauen vorgenommen. Ein einzelner RCT bei über 80jährigen Frauen mit starken klinischen Risikofaktoren hat gezeigt, dass eine antiresorptive Therapie keine Reduktion des Schenkelhalsfraktur-Risikos erbringt. Bei den meisten dieser Frauen war keine Knochendichtemessung durchgeführt worden, so dass eine nach Knochendichte stratifizierte Analyse nicht sinnvoll interpretiert werden konnte. Die Frage, ob Frauen mit grenzwertigen Knochendichtemesswerten, aber starken Fraktur-Risikofaktoren (z.B. vorangegangene periphere Frakturen seit Menopause; hohes Sturzrisiko) von einer speziellen Osteoporose-Therapie profitieren, ist daher weiterhin ungeklärt. Hier besteht Forschungsbedarf.

Für Empfehlungen zur Supplementierung mit Calcium und Vitamin D gelten die gleichen Empfehlungen wie zur Primärprophylaxe (s. Punkt 4.2). Diese stützen sich auf:

- ✧ epidemiologische Studien zu den Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen und Interventionsstudien, die einen günstigen Effekt von körperlicher Aktivität und Supplementierung des Nahrungscalciums auf die Knochendichte nachgewiesen haben (**Empfehlungsgrad B**).
- ✧ RCTs zur Wirksamkeit einer Supplementierung von Calcium + genuinem Vitamin D3 in der Prophylaxe von Schenkelhalsfrakturen und allen nicht-vertebraler Frakturen bei Frauen > 65 Jahre, darunter auch Studien bei Altenheimbewohnerinnen (**Empfehlungsgrad A**).

Für Patientinnen mit akut bestehenden Nierensteinen bzw. Anamnese für rezidivierende Nephrolithiasis ist zunächst die fachärztliche Abklärung der Ursachen durch den Endokrinologen oder Urologen zu empfehlen, um auslösende Grundkrankheiten (z.B. Hyperparathyreoidismus, genetische Störungen des Nieren- und Phosphatstoffwechsels) auszuschliessen. Ist dies erfolgt, ist gegen die o.g. Ernährungsempfehlungen nichts einzuwenden – im Gegenteil scheint sich eine calciumarme Ernährung eher nachteilig auf die Nephrolithiasis auszuwirken (**Empfehlungsgrad C**).

Frakturprophylaxe bei postmenopausalen Frauen mit starken klinischen Fraktur-Risikofaktoren (s. Punkt 2.4.), unauffälliger Knochendichte an LWS und proximalem Femur und ohne bisherige Frakturen:

B

Allgemeine prophylaktische Empfehlungen: Nikotinkarenz; Alkoholkonsum < 30 g pro Tag; nach Möglichkeit regelmäßige körperliche Aktivität und täglicher Aufenthalt im Freien; calciumreiche Ernährung (Tagesbedarf: 1500 mg)

B

Supplementierung von Calcium und genuinem Vitamin D3 (Colecalciferol):

Bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine tägliche Calciumaufnahme von 1500 mg durch entsprechende Ernährung nicht gewährleistet ist, wird eine tägliche Supplementierung nach Bedarf empfohlen.

A

Bei institutionalisierten und/oder in ihrer Mobilität eingeschränkten Frauen über 65 Jahren ist eine Supplementierung mit 1200 mg Calcium + 800 IE genuinem Vitamin D3 (Colecalciferol) p. o. täglich zu empfehlen

Spezielle Osteoporose-Therapie:

B

Eine spezielle Osteoporose-Therapie wird nicht empfohlen, da ein Nutzen in dieser klinischen Konstellation bislang nicht belegt ist.

B; A

Bei Frauen mit hohem Sturzrisiko zusätzlich Sturzintervention durch gezielte Risikoreduktion ggf. Hüftprotektoren

D

Verlaufskontrolle der klinischen Situation (nicht der Knochendichte !) nach 2 Jahren;

Tabelle 1 – Evidenz zur Reduktion des Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen mit vorbestehender manifester vertebraler Osteoporose

Einschlusskriterien: 1 osteoporotische Wirbelfraktur

Ausschlusskriterien: schwere Grundkrankheiten; Ursachen für sekundäre Formen der Osteoporose; Medikamente mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel

Geprüfte Substanz (DDD); Studiendauer	Literatur-Referenz Nr.	Studienpopulation; Abbruchrate	Fraktur-Endpunkte	Ergebnis ggf. Evidenz-Grad der Wirksamkeit
BISPHOSPHONATE P.O. GEGEN PLAZEBO + CALCIUM + VITAMIN D3				
Alendronat 5 bzw. nach 2 J. 10 mg + 500 mg Calcium + (bei 82%) 250 IE Vitamin D3; 3 J.	Black et al. 1996	2027 Frauen, 55-81 J.; 11-13%	1)a) Wirbelfrakturen (Röntgen); b) klinisch erfasste Wirbelfrakturen c) alle klinisch erfassten Frakturen 2) Untergruppen von 1c a) Oberschenkelhals b) Radius c) alle nicht-vertebralen	1 ⁺⁺ 1 ⁺⁺ 1 ⁺⁺ 1 ⁺ 1 ⁺ Unterschied nicht signifikant
Etidronat 400 mg zyklisch intermittierend + 500 mg Calcium + 400 IE Vitamin D3; 3 J. Etidronat 400 mg zyklisch intermittierend + 500 mg Calcium alternierend; 2 J. 3 J.	Storm et al. 1990 Watts et al. 1990 Harris et al. 1993	66 Frauen, 56-75 J.; 39% 429 Frauen, mittl. Alter 65 J.; 15% n. 2 J., 17% n. 3 J.	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen 1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁻ zu kleine Fallzahl 1 ⁺ zu kleine Fallzahl Ergebnis n. 3 J. <u>nicht</u> bestätigt

Risedronat 5 mg + 1000 mg Calcium + (bei 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumspiegel < 40 nmol/L) Vitamin D3 bis 500 IE; 3 J.	Harris et al. 1999	2458 Frauen < 85 J.; 42%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁺ und 1 ⁺ 1 ⁺ und Effekt knapp nicht signifikant
3 J.	Reginster et al. 2000	1226 Frauen < 85 J., 2 vorbestehenden Wirbelfrakturen; 42%		
Risedronat 2,5 bzw. 5 mg + 1000 mg Calcium + (bei 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumspiegel < 40 nmol/L) Vitamin D3 bis 500 IE; 3. J.	McClung et al. 2001	5445 Frauen 70-79 J.; 38% mit vorbestehenden Wirbelfrakturen; 43%	1) Oberschenkelhalsfrakturen 2) nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁺ 1 ⁺
CALCITONIN (LACHS)				
Calcitonin-Spray 100 bzw. 200 bzw. 400 IE intranasal + 1000 mg Calcium + 400 IE Vitamin D3 p.o. gegen Plazebo + Calcium + Vitamin D3; 5 J.	Chestnut et al. 2000	1255 Frauen, mittl. Alter 68-69 J.; 59%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁻ 1 ⁻
CALCIUM P.O. GEGEN PLAZEBO				
Calcium 1200 mg; 4,3 J.	Recker et al. 1996	197 Frauen > 60 J.; 48% mit vorbestehenden Wirbelfrakturen;	Wirbelfrakturen (Röntgen)	1 ⁺

FLUORIDE				
<p>Natriumfluorid (NAF) 60 mg zyklisch-intermittierend + 1000-1200 mg Calcium p.o. + 0,25 mg/25 kg Vitamin D2 p.o. wöchentlich gegen Calcium + Vitamin D2 Randomisierung stratifiziert nach HST; 27 Mon.</p> <p>NAF 27,5 mg + Calcium + Vitamin D3 mit und ohne HST gegen 3 Kontroll-gruppen (keine Therapie; Calcium + Vitamin D3 mit und ohne HST); 1. J.</p> <p>NaF 75 mg + 1500 mg Calcium p.o. gegen Plazebo + Calcium; 4 J.</p> <p>NAF (slow release) 2 x 25 mg zyklisch intermittierend + 2 x 400 mg Calcium p.o. gegen Plazebo + Calcium ; 4 J.</p> <p>NAF 50 mg p.o. oder Na- Monofluorophosphat 150/200 mg + 1000 mg Calcium + 800 IE Vitamin D3 gegen Plazebo + Calcium + Vitamin D3; 2 J.</p>	Gutteridge et al. 2002	99 Frauen < 80 J.; 24%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	mehr Frakturen unter NAF ohne hormonelle Substitution kein Unterschied
	Riggs et al. 1982	165 Frauen;	Wirbelfrakturen (Röntgen)	1 ⁻
	Riggs et al. 1990; Kleerekoper et al. 1991	202 Frauen, mittl. Alter 68 J.; 33% 84 Frauen, mittl. Alter 66 J;	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	kein Unterschied mehr Frakturen unter NaF bzw. kein Unterschied
	Pak et al. 1995	110 Frauen; mittl. Alter 68 J.	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁻ kein Effekt
	Meunier et al. 1998	354 Frauen; mittl. Alter 66 J.; 11%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	kein Unterschied kein Unterschied
POSTMENOPAUSALE HORMONTHERAPIE (PHT)				
0,1 mg 17 -Östradiol als Pflaster (Tag 1-21) + 10 mg Medroxyprogesteronazetat per os (Tag 11-21); bei Bedarf Optimierung der Calciumversorgung durch entsprechende Ernährung; 1 J.	Lufkin et al. 1992	75 Frauen, 47-75 J.; 11%	Wirbelfrakturen (Röntgen)	1 ⁻
SELEKTIVE ÖSTROGEN-REZEPTOR-MODULATOREN (SERMS)				
Raloxifen 60 bzw. 120 mg + 500 mg Calcium + 400-600 IE Vitamin D3 p.o. gegen Plazebo	Ettinger et al. 1999	2641 Frauen (Gruppe 2), mittl. Alter 68-69 J.; 23% (Gesamt-	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) klinische Wirbelfrakturen	1 ⁺⁺ 1 ⁺⁺ (Gesamtstudie)

+ Calcium + Vitamin D3; 3 J. idem	Maricic et al. 2002	studie) idem – nachträgliche Analyse	3) nicht-vertebrale Frakturen klinische Wirbelfrakturen	kein signifikanter Effekt 1+
VITAMIN D3-METABOLITE				
Alfacalcidol 2 x 0,25 g + 500 mg Calcium p.o. gegen Plazebo + Calcium; 3. J.	Menczel et al. 1994	66 Frauen, mittl. Alter 67 J.; 30%	Wirbelfrakturen (Röntgen)	kein Unterschied
Calcitriol 0,62 – 0,80 g + 400 IE Vitamin D3 p.o. gegen Plazebo + Vitamin D3; 2 J.	Aloia et al. 1988 ; Gallagher et al. 1990	34 bzw. 40 bzw. Frauen; 50- 80 J.; 21% bzw. 20%	Wirbelfrakturen (Röntgen)	kein Unterschied
Calcitriol 0,43 g gegen Plazebo; Supplementierung des Nahrungscalciums bei Bedarf; 2 J.	Ott et al. 1989	86 Frauen, 50-80 J; 16%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) Oberschenkelhalsfrakturen 3) alle nicht-vertebralen Frakt.	kein Unterschied kein Unterschied kein Unterschied
Calcitriol 2 x 0,25 g p.o. gegen Calcium; 3. J.	Tilyard et al. 1992	622 Frauen; 50-79 J., 31%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	1- 1-
Calcitriol 0,25 g , erhöht auf 2 x 0,25 g + 1000 mg Calcium p.o. gegen Vitamin D2 + Calcium; 1 J.	Arthur et al. 1990	14 Frauen > 60 J.; 29%	Wirbelfrakturen (Röntgen)	keine Frakturen beobachtet
Calcitriol 0,50 g mit und ohne Östradiol p. o. gegen Östradiol und Plazebo; 1 J.	Caniggia et al. 1984	28 Frauen, 54-74 J; 21%	Wirbelfrakturen (Röntgen)	kein Unterschied

Tabelle 2 – Evidenz zur Reduktion des Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen mit osteodensitometrisch definierter Osteoporose

Einschlusskriterien: niedrige Knochendichte (T-Score < -2 oder < -2,5)

Ausschlusskriterien: schwere Grundkrankheiten; Ursachen für sekundäre Formen der Osteoporose;

Medikamente mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel

Geprüfte Substanz (DDD); Studiendauer	Literatur- Referenz Nr.	Studienpopulation; Abbruchrate	Fraktur-Endpunkte	Ergebnis ggf. Evidenz-Grad der Wirksamkeit
BISPHOSPHONATE P.O. GEGEN PLAZEBO + CALCIUM + VITAMIN D3				

Risedronat 5 mg + 1000 mg Calcium + (bei 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumspiegel < 40 nmol/L) Vitamin D3 bis 500 IE; 1,5-3 J.	Heanley et al. 2002	640 Frauen ; 45 bis > 80 J. ;	Wirbelfrakturen (Röntgen); Gepoolte post hoc-Analyse von 4 RCTs (Harris et al. 1999; Fogelman et al. 2000; McClung et al. 1997; McClung et al. 2001), davon 1 (Harris et al. 1999) mit Wirbelfrakturen als primärem klinischem Endpunkt	1⁺
FLUORIDE				
Na-Monofluorophosphat 2x76 mg + 1000 mg Calcium gegen Calcium; 4 J. Na-Monofluorophosphat 2 x 100 mg + 500 mg Calcium gegen Calcium; 2 J.	Reginster et al. 1998 Sebert et al. 1995	200 Frauen, mittl. Alter 63-64 J.; 39% 90 Frauen; mittl. Alter 60 J.; 16%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen 1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	1⁺ kein Unterschied kein Unterschied kein Unterschied
SELEKTIVE ÖSTROGEN-REZEPTOR-MODULATOREN	SERMS			
Raloxifen 60 bzw. 120 mg + 500 mg Calcium + 400-600 IE Vitamin D3 p.o. gegen Plazebo + Calcium + Vitamin D3; 3 J.	Ettinger et al. 1999	5064 Frauen (Gruppe 1), mittl. Alter 68-69 J.; 23% (Gesamt-Studie)	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	1⁺⁺ kein Unterschied

Tabelle 3 – Evidenz zur Reduktion des Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen mit normaler Knochendichte und ohne prävalente Frakturen

Einschlusskriterien: Knochendichte innerhalb 2 SD vom Altersmittelwert (Z-Score > -2) bzw. Mittelwert der Studienpopulation.

Ausschlusskriterien: Frakturen; schwere Grundkrankheiten; Ursachen für sekundäre Formen der Osteoporose; Medikamente mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel

Geprüfte Substanz (DDD); Studiendauer	Literatur-Referenz Nr.	Studienpopulation; Abbruchrate	Fraktur-Endpunkte	Ergebnis ggf. Evidenz-Grad der Wirksamkeit
VITAMIN D3 GEGEN CALCIUM P.O.				
Vitamin D3 300 /100 IE + 500 mg Calcium; 5 J.	Komulainen et al. 1998	464 Frauen,47-56 J., 21%	Nicht-vertebrale Frakturen	Kein Unterschied
POSTMENOPAUSALE HORMONTHERAPIE (PHT)				
PHT (2 mg Östradiol-Valerat+ 1 mg Cyproteronazetat sequentiell) und PHT + 300 IE Vitamin D3 (reduziert auf 100 IE im 5. Jahr) + 500 mg Calcium gegen Calcium; 5 J.	Komulainen et al. 1998	464 Frauen,47-56 J., 21% selbst-selektierte Kontroll-Gruppe	Nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁺
PHT (2 mg Östradiol und Norethisteronazetat sequentiell) gegen keine PHT ; 5 J.	Mosekilde et al. 2000	2016 Frauen, 45-58 J.; 32% 2 Kontrollgruppen: sowohl selbstselektiert als auch randomisiert	Nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁺
Mestranol (mittl. Dosis 23 g/Tag); 9 J. (Mestranol ist Bestandteil von oralen Kontrazeptiva, wird nicht als PHT empfohlen)	Lindsay et al. 1980	259 Frauen mit bilateraler Ovariectomie; 60%	Wirbel-Deformitäten (morphometrische Analyse des Spine-Scores) als sekundärer Endpunkt	1 ⁺

Tabelle 4 – RCTs zur Fraktur-Prophylaxe bei postmenopausalen Frauen mit anderen Einschlusskriterien

Ein-/Ausschlusskriterien: Studien-spezifisch

Geprüfte Substanz (DDD); Studiendauer	Literatur-Referenz Nr.	Studienpopulation; Abbruchrate	Fraktur-Endpunkte	Ergebnis ggf. Evidenz-Grad der Wirksamkeit
BISPHOSPHONATE (p.o. gegen Plazebo + Calcium + Vitamin D3)				
Risedronat 2,5 bzw. 5 mg + 1000 mg Calcium + (bei 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumspiegel < 40 nmol/L) Vitamin D3 bis 500 IE; 3. J.	McClung et al. 2001	3886 80 jährige Frauen mit anamnestischen Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen	1) Oberschenkelhalsfrakturen 2) alle nicht-vertebralen Frakturen	kein Unterschied kein Unterschied
POSTMENOPAUSALE HORMONTHERAPIE (PHT)				
CEE 0,625 mg + Medroxy-progesteronazetat 2,5 mg p.o. gegen Plazebo; 4.1 J.	Hulley et al. 1998 (HERS-I)	2763 < 80 jährige Frauen mit gesicherter KHK; 40% unter PHT; 30% unter Plazebo Beendigung des RCT nach Median v. 4.1 Jahre (geplant 5 Jahre)	Sekundäre Endpunkte: 1) alle klinisch erfassten Frakturen 2) Untergruppen von 1: a) Wirbel b) Oberschenkelhals c) Radius	kein Unterschied kein Unterschied kein Unterschied kein Unterschied
CEE 0,625 mg + Medroxy-progesteronazetat 2,5 mg p.o. gegen Plazebo; 6.9 J.	Hulley et al. 2002 (HERS-II)	Primär nicht geplante, offene follow-up-Studie, mediane Beobachtungszeit v. HERS-I u. HERS-II: 6.8 Jahre; in beiden Gruppen (Plazebo und PHT) je 9 % drop out (= keine Teilnahme an HERS-II o. Todesfall innerhalb HERS-II)	Gleiche sek. Endpunkte wie HERS-I	1) kein Unterschied 2) kein Unterschied
CALCIUM P. O. GEGEN PLAZEBO				
800 mg; 18 Monate;	Chevalley et al. 1994	93 gesunde Frauen und Männer, 60-90 J.; 21%	Wirbelfrakturen (Röntgen)	Unterschied nicht signifikant
1200 mg; 4,3 J.	Recker et al. 1996	197 gesunde Frauen > 60 J., calciumarme Ernährung; 52% ohne vorbestehende Wirbelfrakturen;	Wirbelfrakturen (Röntgen)	Unterschied nicht signifikant
				1⁺

1000 mg; 4 J.	Reid et al. 1995	135 gesunde Frauen, mittl. Alter 58 J., calcium-arme Ernährung; 42%	Nicht-vertebrale Frakturen	kein Unterschied
3000 mg Calcium; 9 Monate	Inkovaara et al. 1983	327 Altenheim-Bewohner (83% Frauen) > 65 J.; 32%	Wirbel- und Radiusfrakturen	
CALCIUM + VITAMIN D3 P.O. GEGEN PLAZEBO				
3000 mg Calcium + 1000 IE Vitamin D3; 9 Monate	Inkovaara et al. 1983	327 Altenheim-Bewohner (83% Frauen) > 65 J.; 32%	Wirbel- und Radiusfrakturen	kein Unterschied
1200 mg Calcium + 800 IE Vitamin D3; 18 Monate, erweitert auf 3 J;	Chapuy et al. 1992; 1994	3270 Frauen, 69-106 J. in betreuten Wohnanlagen; 42% nach 18 Mon.;	Oberschenkelhalsfrakturen und alle nicht-vertebralen Frakturen	1+
500 mg Calcium + 700 IE Vitamin D3; 3 J.	Dawson-Hughes et al. 1997	445 gesunde Personen (55% Frauen) 65 J.; 29%	Nicht-vertebrale Frakturen	1+
VITAMIN D P.O. GEGEN CALCIUM				
1200 mg Calcium + 800 IE Vitamin D3; 1 J.	Pfeiffer et al. 2000	148 gesunde Frauen, mittl. Alter 74 J., Serum-25-OH-Vit D3 < 50 nmol/L; 8%	Nicht-vertebrale Frakturen (sekundärer Endpunkt)	kein Unterschied
VITAMIN D3 P. O. GEGEN PLAZEBO				
400 IE Vitamin D3; 3,5 J.;	Lips et al. 1996	2578 gesunde Personen (74% Frauen) 70 J.; 37%	1) Oberschenkelhalsfrakturen 2) alle nicht-vertebralen Frakturen	kein Unterschied
10 g Vitamin D3 ; 2 J.	Meyer et al. 2002	1144 Altenheim-BewohnerInnen in Norwegen;	1) Oberschenkelhalsfrakturen 2) alle nicht-vertebralen Frakturen	kein Unterschied
				kein Unterschied

VITAMIN D3-METABOLITE	Gillespie et al. 2002			
0,25-0,5 g Calcitriol gegen Vitamin D3; 3 J.	Falch et al. 1987	76 Frauen, 50-65 J., vorangegangene Radiusfraktur; 12%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) Oberschenkelhalsfrakturen und andere nicht-vertebrale Frakturen	kein Unterschied kein Unterschied