

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

I. Einleitung

(1) Gegenstand der Leitlinie

Gegenstand sind Prophylaxe, Diagnose und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen unter Ausklammerung der speziellen Problematik von Oberschenkelhalsfrakturen bei hochbetagten Frauen jenseits des 75. Lebensjahres (**s. Leitlinie ‚Altersosteoporose‘**). Die Leitlinie bezieht sich ausdrücklich nicht auf sekundäre Formen der Osteoporose (**s. Leitlinie ‚Glukokortikoid-induzierte‘ Osteoporose**).

(2) Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinienempfehlungen richten sich an alle außerhalb von osteologischen Spezialeinrichtungen mit dem Gesundheitsproblem ‚postmenopausale Osteoporose‘ konfrontierten KollegInnen in Klinik und Praxis, insbesondere der Fachrichtungen Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Innere Medizin, Orthopädie, Unfallchirurgie. Spezielle Fassungen der Leitlinie sind für betroffene Patientinnen, Praxishelferinnen sowie Versicherungs- und EntscheidungsträgerInnen im deutschen Gesundheitswesen gedacht.

(3) Ziel der Leitlinie

Die Leitlinie soll dazu beitragen Transparenz hinsichtlich der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz zu schaffen, Über- und Unterversorgung abzubauen, klinische Resultate zu verbessern und Kosten zu senken.

(4) Gültigkeitsdauer und Fortschreibung der Leitlinie

Redaktionsschluss für die aktuelle Fassung ist der 30-04-2002, für RCTs der 30-06-2002. Geplant ist eine Gesamt-Überarbeitung nach 18 Monaten.

(5) Evaluation der LL

Praxistauglichkeit und Effekt der Leitlinie im Hinblick auf Leitlinien-Compliance (Prozessqualität) und klinische Ergebnisse (Ergebnisqualität), nach Möglichkeit auch ökonomische Effekte der Leitlinie sollen evaluiert werden. Darüber hinaus sollen strukturelle Barrieren (z. B. fehlende oder unzureichend definierte Schnittstellen der Versorgung) und andere Einflussfaktoren auf die Umsetzung der Leitlinie in der Praxis identifiziert werden. Entsprechende Studien sind in Planung; erste Pilotierungsprojekte mit Erarbeitung der notwendigen Standardprozeduren (SOPs) haben bereits begonnen.

(6) Autoren der Leitlinie

- Erika Baum, Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Marburg
- Martina Dören, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit, FU Berlin
- Peyman Hadji, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie, Universität Marburg
- Elmar Keck, Endokrinologische Praxis, Wiesbaden
- Helmut Minne, Klinik Der Fürstenhof, Bad Pyrmont
- Christa Scheidt-Nave (Koordination), Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Göttingen

(7) Sponsoren der Leitlinie

s. Vorwort

II. Methoden

Die Leitlinienempfehlungen basieren auf einer, nach Schlüsselfragen gestaffelten, elektronische Recherche der neueren Literatur (1996-4/2002). Die Suche wurde anhand bestimmter Suchbegriffe bzw. Kombinationen von Suchbegriffen vorgenommen. Gesucht wurde über folgende Datenbanken, Internet-Seiten und Internet-Suchmaschinen unter Beschränkung auf Arbeiten in deutscher und englischer Sprache:

- (1) Datenbanken: Leitlinien-Datenbank der ÄZQ (www.leitlinien.de); Cochrane Library (www.cochranelibrary.com/enter); Datenbanken der International Society of Technology Assessment in Health Care (www.istahc.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).

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

- (2) 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).
- (3) Internet-Suchmaschinen: www.google.de

Die weitere Auswahl der hierdurch identifizierten Literaturstellen erfolgte durch Lesen der Abstrakts und erstreckte sich in erster Linie auf Leitlinien, Meta-Analysen, systematische Reviews und randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) zur Frakturprophylaxe bei postmenopausalen Frauen unter Ausschluss von Arbeiten zu sekundären Formen der Osteoporose, z.B. der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Bei hierdurch unzureichend abgedeckten Fragestellungen wurde zusätzliche Originalliteratur (z.B. neuere epidemiologische Beobachtungsstudien; diagnostische Studien) in die Literatursichtung mit einbezogen. Zitierte Literaturstellen mit Publikationsdatum vor 1996 wurden rückwirkend über die primär identifizierten Quellen erfasst.

Die ausgewählten RCTs wurden in Abstimmung mit den geltenden Richtlinien der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) nach den Kriterien der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) nach Evidenz-Grad und Qualität bewertet:

Evidenz-Grad	Typ und Qualität der Studie
1	Meta-Analyse <i>oder</i> systematischer Review randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie
1 ⁺⁺	Hohe Studienqualität mit sehr niedrigem Risiko für Verzerrung (Bias) der Ergebnisse
1 ⁺	Gute Studienqualität mit niedrigem Risiko für Verzerrung (Bias) der Ergebnisse
1 ⁻	Hohes Risiko für Bias der Studienergebnisse
2	Kontrollierte analytische Beobachtungsstudien: Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien
3	Nicht-analytische Beobachtungsstudien: Fallserien, Fallbeschreibungen
4	Expertenmeinung, Konsensuskonferenz

* verkürzt hinsichtlich der Zwischenstufen für Evidenz-Grad 2 (2⁺⁺, 2⁺, 2⁻)

Wesentliche Qualitätsmerkmale zur Bewertung von RCTs sind: ausreichende Stichprobengröße; valides und nachvollziehbares Randomisierungsprotokoll; Doppelblindmodus; a priori-definierte Zielgrößen; valide Kontrollgruppe; Offenlegung der Drop-out- und Therapie-Abbruchrate; ‚Intention-to-treat-Analyse‘ (Daten aller randomisierten Personen, nicht nur Auswertung der ‚Übriggebliebenen‘); Vergleich der Anzahl der Personen mit Frakturen, nicht der Frakturen (mehrere Frakturen bei der gleichen Person können nicht als unabhängige Ereignisse betrachtet werden) zwischen den Behandlungsgruppen.

Empfehlungsgrad	Grundlage der wissenschaftliche Evidenz
A	Mindestens eine Studie des Evidenz-Levels 1 ⁺⁺ mit direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> mehrere Studien des Evidenz-Levels 1 ⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation.
B	Mindestens mehrere Studien des Evidenz-Levels 2 ⁺⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> mehrere Studien mit Evidenz-Level 1 ⁺⁺ oder 1 ⁺ und Extrapolation auf die Zielpopulation.
C	Mindestens mehrere Studien des Evidenz-Levels 2 ⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> mehrere Studien mit Evidenz-Level 2 ⁺⁺ und Extrapolation auf die Zielpopulation.
D	Evidenz-Level 3 oder 4 <i>oder</i> mehrere Studien mit Evidenz-Level 2 ⁺ und Extrapolation auf die Zielpopulation.

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Der Bewertungsmaßstab nach SIGN wird denjenigen Fragestellungen nicht gerecht, für die RCTs aus ethischen oder methodischen Gründen kein geeignetes Studiendesign darstellen, so dass nie der höchste Empfehlungsgrad (A) erreicht werden kann. Dies gilt z.B. für Studien zur Validität diagnostischer Tests; prognostische Studien; deskriptive epidemiologische Studien zur Krankheitshäufigkeit oder Studien zum Langzeiteffekt primär-prophylaktischer Empfehlungen. Zur Kennzeichnung von Empfehlungen, denen trotz eines moderaten oder niedrigen Empfehlungsgrades nach SIGN eine hohe praktische Relevanz zukommt, wird von SIGN die Aufwertung durch einen ‚good practice point‘ (GPP) empfohlen.

III. Ergebnisse

(1) *Epidemiologie und Sozialmedizin der postmenopausalen Osteoporose*

‚Osteoporose‘ bezeichnet einen Zustand erhöhter Knochenbrüchigkeit auf der Basis einer kritisch reduzierten Knochenmasse und eines gestörten Knochenstoffwechsels. Krankheitswert und sozialmedizinische Bedeutung der Osteoporose ergeben sich durch das Auftreten von Frakturen bei geringen äußeren Anlässen (Fragilitätsfrakturen) in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Die Osteoporose ist eine multifaktorielle und pathogenetisch heterogene Erkrankung. Auf der Grundlage von epidemiologischen Beobachtungsstudien zu den Ursachen osteoporotischer Frakturen und der Häufigkeit ihres Auftretens nach Alter und Geschlecht hat sich die Aufteilung in verschiedene Untergruppen als sinnvoll erwiesen.

Die Abgrenzung der ‚postmenopausalen Osteoporose‘ gründet sich auf die in epidemiologischen Beobachtungsstudien beobachteten Zusammenhänge zwischen menopausalem Östrogenentzug und beschleunigtem Abbau an Knochenmasse einerseits und zwischen erniedrigter Knochenmasse und gehäuftem Auftreten von Frakturen bei geringen äußeren Anlässen (Fragilitätsfrakturen) andererseits. Weitere, wenn auch indirekte Belege für die Bedeutung der Menopause als Risikofaktor für osteoporotische Frakturen sind folgende:

- Die Inzidenzraten (Neuerkrankungsraten) osteoporotischer Frakturen nimmt bei Frauen jenseits des 50. Lebensjahres (medianes Alter für das Ausbleiben der Regelblutung bei Frauen industrialisierter Gesellschaften) exponentiell zu und liegt ein Mehrfaches über der bei Männern. Der Geschlechtsunterschied verringert sich mit zunehmendem Alter.
- In kontrollierten epidemiologischen Beobachtungsstudien (Kohorten-, oder Fall-Kontroll-Studien) haben postmenopausale Frauen unter hormoneller Substitutionstherapie (HST) überaus konsistent ein signifikant geringeres Risiko für osteoporotische Frakturen als Frauen ohne HST unter sonst vergleichbaren Bedingungen. Der Beweis durch randomisierte und kontrollierte Therapiestudien ist bislang allerdings noch nicht überzeugend erbracht.

Aufgrund der als hoch eingeschätzten Bedeutung und des ubiquitären Vorkommens des Risikofaktors ‚Menopause‘ wird bei postmenopausalen Frauen von einem überwiegend hohen Anteil primärer Formen der Osteoporose ausgegangen. Repräsentative epidemiologische Untersuchungen zum Gesamt-Anteil sekundärer Osteoporosen bei postmenopausalen Frauen gibt es allerdings nicht.

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.

Das Auftreten von Frakturen muss als fortgeschrittenes Stadium der Grundkrankheit Osteoporose gewertet werden, ähnlich dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Arteriosklerose. Im Vordergrund

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

stehen bei der postmenopausalen Osteoporose dabei vor allem osteoporotische Wirbelfrakturen und Frakturen des distalen Radius. Das klinische Leitsymptom der ‚Altersosteoporose‘ ist dagegen die Oberschenkelhalsfraktur, die bei beiden Geschlechtern erst nach dem 75. Lebensjahr einen exponentiellen Anstieg zeigt. Hier spielen neben den skelettären auch extra-skelettäre Faktoren mit Einfluss auf das Sturzrisiko eine wesentliche Rolle, so dass sich für den behandelnden Arzt ein ganz anderer Problemkreis eröffnet (s. **Leitlinie ‚Altersosteoporose‘**).

Osteoporotische Frakturen sind mit erheblichen Folgekosten behaftet. Für die Betroffenen resultieren in einem hohen Maße Einbußen an Lebensqualität, Folgemorbidität, Pflegebedürftigkeit und erhöhte Mortalität. Für die Gesellschaft erwächst aus den Folgekosten osteoporotischer Frakturen im Zuge demographischer Veränderungen eine zunehmende sozioökonomische Belastung.

(2) Versorgungssituation

Die ärztliche Versorgungssituation zur Prophylaxe und Therapie der postmenopausalen Osteoporose ist bislang wenig und in nicht-repräsentativer Weise untersucht worden. Auf der Basis von Fallserien und Verordnungsdaten zeichnet sich jedoch das Bild einer erheblichen Fehlversorgung in der Praxis ab. In Deutschland stand bislang keine evidenzbasierte und konsentiertere Leitlinie der 3. Entwicklungsstufe nach AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) und ÄZQ (Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung) zur Verfügung.

(3) Empfehlungen zur Vorgehensweise

A. Präventions-Strategien: Osteoporose-Früherkennung; Erfassen und Beurteilen von Risiko-Faktoren

Früherkennung (Krankheits-Screening)

Frühstadien der Osteoporose sind symptomlos. Geeignete, d. h. ausreichend sensitive und spezifische, nicht-invasive Methoden zur Früherkennung einer Osteoporose stehen bislang nicht zur Verfügung. Das gilt auch für die Knochendichtemessung.

Erfassen und Beurteilen von Risikofaktoren – Indikationen für Abklärung auf Osteoporose

D In Ermangelung geeigneter Methoden zur Erkennung von Frühstadien der Osteoporose kann (in Übereinstimmung mit allen aktuellen internationalen Leitlinien) derzeit nur eine Strategie des ‚Case-Findings‘ empfohlen werden, die auf eine Erfassung von Hochrisiko-Patientinnen ausgerichtet ist.

Aus prospektiven, epidemiologischen Beobachtungsstudien sind zahlreiche Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen bekannt (z.B. Alter, anamnestisch zu erhebende, klinische Risikofaktoren; absorptiometrisch gemessene Knochendichte; quantitativer Ultraschall des Knochens (QUS); biochemische Marker des Knochenstoffwechsels; Gen-Polymorphismen). Empfehlungen zur Beurteilung des individuellen Frakturrisikos werden dadurch erschwert, dass:

- ⇒ der einzelne Risikofaktor keine ausreichend sichere Voraussage des individuellen Frakturrisikos zulässt;
- ⇒ bislang auch keine Kombination von Risikofaktoren bekannt ist, durch welche sich das individuelle Frakturrisiko mit hoher Präzision voraussagen ließe, obwohl gut belegt ist, dass das Frakturrisiko mit der Anzahl der vorhandenen Osteoporose-Risikofaktoren steigt.
- ⇒ der Nutzen bestimmter Präventionsstrategien (Nutzen für den Patienten und ökonomischer Nutzen) erst überprüft werden muß, durch:
 - (a) kontrollierte Interventionsstudien
 - (b) a-priori definierte Subgruppenanalysen von Therapiestudien nach Ausgangs-Risikoprofil der Patientinnen

Eine, von einer spanischen Arbeitsgruppe auf der Basis eines systematischen Reviews zu skelettären Fraktur-Risikofaktoren kürzlich vorgeschlagene Kombination von Risikofaktoren nach Anzahl und Stärke (RR) muß im Hinblick auf Praxistauglichkeit und Effektivität noch evaluiert werden.

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Angesichts unzureichender wissenschaftlicher Evidenz wird aus praktischen Gründen und zur Vermeidung von erheblicher Unter- aber auch Überversorgung bis auf weiteres folgende Vorgehensweise empfohlen:

D
GPP Eine Indikation zur weiteren Abklärung auf Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ist immer dann gegeben, wenn von einer hohen Wahrscheinlichkeit (Relatives Risiko=RR > 2) auszugehen ist, dass eine osteoporotische Fraktur bereits vorliegt oder sich innerhalb weniger Jahre ereignen könnte.

B Nach Ergebnissen kontrollierter epidemiologischer Beobachtungsstudien bei postmenopausalen Frauen ist dies der Fall, wenn eine der folgenden Beschwerden oder Risikofaktoren vorliegen:

⇒ Beschwerden (Beratungsanlässe):

- ◆ Fraktur(en) ohne größeres Trauma
- ◆ akut neu aufgetretene oder akut exazerbierte Rückenschmerzen (V. a. Wirbelfraktur)
- ◆ folgende vorbestehende Konditionen als wichtige, weil häufiger vorkommende Ursachen für sekundäre Formen der Osteoporose:

Alkoholismus; Antiepileptika (Phenytoine); Diabetes mellitus Typ I; Glukokortikoid-Dauermedikation (> 7,5 mg/d Prednisonäquivalent für ≥ 1 Jahr); fortgeschrittene Niereninsuffizienz; Z. n. Hyperthyreose; latente Hyperthyreose; Malabsorption-Syndrom (Z. n. Gastrektomie; chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; perniziöse Anämie); primärer Hyperparathyreoidismus; Z. n. Organtransplantation

C Weitere mögliche Ursachen für sekundäre Osteoporosen (z.B. rheumatoide Arthritis; Osteogenesis imperfecta; Mastozytose; Cushing-Syndrom; biliäre Zirrhose) sind auf der Grundlage von unkontrollierten Studien beschrieben. Für eine vollständige Liste s. Leitlinie der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE).

⇒ Risikofaktoren (Anamnese und körperliche Untersuchung):

- ◆ anamnestisch Fraktur(en) ohne größeres Trauma seit dem 50. Lebensjahr
- ◆ Abnahme der Körpergröße > 4 cm seit jungem Erwachsenenalter (V. a. Wirbelfrakturen)
- ◆ sehr niedriges Körpergewicht (BMI < 20 kg/m²) oder unbeabsichtigte Gewichtsabnahme > 10% seit jungem Erwachsenenalter oder in jüngster Zeit
- ◆ hohes Sturzrisiko (wiederholt > 2 Stürze innerhalb von 6 Monaten; Konditionen mit erhöhtem Sturzrisiko, z.B.:

Schwindel; Z. n. Schlaganfall; diabetische Neuropathie; neurologische Erkrankungen; schlechter Allgemeinzustand; Schlaf- oder Beruhigungsmittel

Von den meisten internationalen Leitlinien zur postmenopausalen Osteoporose wird zusätzlich empfohlen, die Familienanamnese zu erfragen (Oberschenkelhalsfraktur bei Verwandten 1. Grades), wobei es sich anhand bisher vorliegender Studienergebnisse nur um einen moderaten Risikofaktor für osteoporotische Frakturen handelt (RR zwischen 1 und 2).

GPP Da sich die meisten dieser Faktoren über die Zeit ändern können, sollte eine entsprechende Erhebung (Anamnese, Messen von Körpergröße und Körpergewicht) in regelmäßigen Abständen alle 1-2 Jahre wiederkehrend erfolgen (z.B. in Anlehnung an den zweijährlichen Gesundheits-Check-Up).

Eine zusammenfassende Übersicht zum empfohlenen ‚Case-Finding‘ bei postmenopausalen Frauen allgemein unter Hinweis auf die Leitlinie ‚Altersosteoporose‘ bei Frauen über 75 Jahren oder Frauen mit vorab bestehendem hohem Sturzrisiko bzw. stark eingeschränkter Mobilität ist im **Algorithmus 1: Postmenopausale Osteoporose – Risikobeurteilung und ‚Case-Finding‘** gegeben.

B Der Erfassung osteoporotischer Wirbelfrakturen wird hierbei besondere Beachtung geschenkt. Dies gründet sich auf folgende Ergebnisse epidemiologischer Beobachtungsstudien:

- Die osteoporotische Wirbelfraktur ist die häufigste und früheste Manifestation der postmenopausalen Osteoporose.

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

- Frauen mit (radiographisch erfasster) Wirbelfraktur haben unabhängig von der Knochendichte ein bis zu fünffach höheres Risiko als Frauen ohne Wirbelfraktur innerhalb der nächsten 12 Monate weitere Wirbelfrakturen zu erleiden.
- Prävalente Wirbelfrakturen erhöhen darüber hinaus unabhängig von der Knochendichte und anderen Risikofaktoren das Risiko für spätere Oberschenkelhalsfrakturen im höheren Lebensalter.
- 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.
- Neu aufgetretene Wirbelfrakturen sind signifikant mit dem Auftreten von Rückenschmerzen und rückenbezogenen Funktionseinschränkungen assoziiert.
- Ein Hinweis auf osteoporotische Wirbelfrakturen kann eine signifikante Abnahme der Körpergröße (>4 cm) sein.
- 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 Wirbelsäulebrüchen im Vergleich zu Patientinnen mit anderen Ursachen für rückenbezogene Beschwerden charakteristisch.

[AbbAlgorithmusges.ppt](#)

B. Diagnose und Differentialdiagnose – Abwendung gefährlicher Verläufe

B Während die Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) als frühdiagnostische ‚Screening-Methode‘ ungeeignet ist, spielt sie für die Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose sowie für therapeutische Entscheidungen eine wesentliche Rolle. Grundlage hierfür liefern zum einen Ergebnisse prospektiver, epidemiologischer Beobachtungsstudien, nach denen das Frakturrisiko mit Abnahme der Knochendichte zunächst linear ansteigt und bei sehr niedrigen Messwerten exponentiell zunimmt. Zum anderen haben neuere RCTs übereinstimmend belegt, dass die Wirksamkeit der geprüften Substanzen an das Vorliegen einer erniedrigten Knochendichte gebunden ist.

D Als kritischer Schwellenwert der Knochendichte und damit als Trennwert zur Diagnose einer Osteoporose wird nach gegenwärtigen Empfehlungen (WHO-Kriterien) ein T-Score von $< -2,5$ angesehen (Messwert der Knochendichte mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes für junge, gesunde Frauen).

GPP

Bei der praktischen Umsetzung dieser Empfehlung sind folgende Einschränkungen zu beachten:

- Die Empfehlung geht in erster Linie auf querschnittliche und prospektive Untersuchungen bei kaukasischen (weißen) postmenopausalen Frauen im Alter von 50-80 Jahren zurück. Sie ist daher nicht ohne weiteres auf Frauen höherer Altersgruppen bzw. anderer Rassenzugehörigkeit übertragbar.
- Sie gilt ausschließlich für Messungen der Knochendichte mittels der planaren Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (DXA=Dual-X-ray-Absorptiometry). Aufgrund einer hohen Meßpräzision (1-3%) bei vergleichsweise geringer Strahlenbelastung (1 μ Sv) hat dieses Verfahren bislang den breitesten Einsatz in epidemiologischen Untersuchungen und RCTs gefunden.
- Nachteil der DXA-Methode ist, dass sie keine Volumendichte, sondern eine „Flächendichte“ liefert (gemessener Calcium-Hydroxylapatit-Gehalt pro Flächeneinheit in g/cm^2). Insbesondere Messungen der Knochendichte an der LWS sind durch mögliche Überlagerungseffekte (Osteophyten; Aortensklerose) eingeschränkt. Bei älteren Patientinnen (> 65 Jahre) wird daher grundsätzlich die Messung am Femur (Oberschenkelhals oder Gesamt-Areal) empfohlen.
- Die Anwendung der Knochendichtemessung ist an eine strenge Qualitätssicherung gebunden. Die klinische Beurteilung des individuellen Knochendichte-Messwertes hängt ganz entscheidend von den zugrunde liegenden Referenzwerten ab, die für verschiedene Gerätetypen und Gerätegenerationen variieren und validiert werden müssen. Gegenwärtige Empfehlungen stützen sich auf die grundsätzliche Beachtung von Referenzwerten aus dem dritten nationalen Gesundheitssurvey in den U.S.A. (NHANES III). Die Vergleichbarkeit von Messergebnissen muß darüber hinaus durch

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

regelmäßige Gerätekalibrierung über semi-anthropomorphe Messphantome und Standardisierung von Messprotokollen gewährleistet sein.

Die Wahl eines spezifischen Schwellenwertes bleibt willkürlich. Die Knochendichtemessung liefert einen Beitrag zur Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose.

Empfehlungen zur Vorgehensweise sind in den beiden folgenden Algorithmen (**Algorithmus II: Postmenopausale Osteoporose – starke Risikofaktoren** und **Algorithmus III: Postmenopausale Osteoporose – klinischer V. a. osteoporotische Wirbelfraktur**) zusammengefasst.

[AbbAlgorithmusPMO.ppt](#)

D
GPP Bei Vorliegen starker Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen (**Algorithmus II**) oder klinischem Verdacht auf osteoporotische Wirbelfrakturen (**Algorithmus III**) treten zunächst eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung in den Vordergrund. Sie dienen der Abwendung gefährlicher oder komplizierter Verläufe (z.B. Klinikeinweisung bei V. a. instabile Wirbelfraktur) sowie einer ersten Differentialdiagnose. So müssen bei akuten Rückenschmerzen und bei signifikanter Abnahme der Körpergröße andere Ursachen für die Beschwerden bedacht und problemorientiert weiter abgeklärt und behandelt werden (z.B. Bandscheibenschaden; s. auch **Leitlinie ‚Rückenschmerz‘ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin=DEGAM**).

C
GPP Bei fortbestehendem klinischen Verdacht auf Wirbelfrakturen sollten diese zunächst durch konventionelle Röntgenaufnahmen der BWS und LWS in zwei Ebenen gesichert werden (**Algorithmus III**) – **klinischer V. a. osteoporotische Wirbelfraktur**). Die Diagnose der osteoporotischen Wirbelfraktur erfordert große Sorgfalt und Erfahrung des beurteilenden Radiologen. Unklare oder zweideutige Befunde sind nicht selten. Wichtige Differential-Diagnosen sind maligne Veränderungen (Plasmozytom; Skelettmetastasen); M. Paget der Wirbel; Wirbeldeformitäten im Rahmen degenerativer Erkrankungen der Wirbelsäule, und durch ein früheres Trauma bedingte Frakturen oder Absprengungen der Wirbelkörper.

D
GPP Zum Ausschluss klinisch unerkannter, wichtiger Ursachen einer sekundären Osteoporose und der wichtigsten Differentialdiagnosen sollten im Rahmen der weiteren Abklärung auf Osteoporose einige grundlegende Laboruntersuchungen durchgeführt werden (BSG, Blutbild und Differential-Blutbild; im Serum: Calcium, Phosphat, Albumin, Kreatinin, Alkalische Phosphatase, SGPT, basales TSH). Primäre Formen der Osteoporose führen nicht zur Veränderung dieser Laborparameter. Jede Auffälligkeit sollte Anlass für eine problemorientierte weitere Abklärung, ggf. die Überweisung zum Fachspezialisten sein.

C. Behandlungsindikationen und Therapieempfehlungen

In Ermangelung geeigneter Methoden zur Frühdiagnose der Osteoporose oder ausreichend sensitiver und spezifischer Methoden zur Voraussage des Frakturrisikos kann die Effektivität spezieller Osteoporose-Therapeutika nur am klinischen Endpunkt ‚Fraktur‘ gemessen werden. Die folgenden Empfehlungen gründen sich auf die Ergebnisse von RCTs, in denen die neu aufgetretene Fraktur bzw. die neu hinzugetretene Fraktur als a-priori spezifizierter primärer oder sekundärer Endpunkt betrachtet wurde.

D
GPP Bei den bislang in entsprechenden RCTs bei postmenopausalen Frauen geprüften Substanzen handelt sich ganz überwiegend um Antiresorptiva. Substanzen, die den Knochenabbau über eine Hemmung der Osteoklasten vermindern. Hierzu zählen (in alphabetischer Reihenfolge) die Bisphosphonate (Alendronat; Etidronat; Risedronat), Calcitonin, Calcium, Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen, das Raloxifen als Vertreter der Selektiven Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERMS) sowie genuines Vitamin D (Cholecalciferol) und die Vitamin D-Metabolite (1-Alpha-Hydroxy-Vitamin D3=Alfacalcidol und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3=Calcitriol). Demgegenüber stehen nur zwei bislang entsprechend geprüfte Substanzen, die über eine Stimulierung der Osteoblasten knochenanabol wirken: Natrium-Fluorid-Präparate und das in Deutschland noch nicht zugelassene Parathormon (PTH).

Die **Tabellen 1-4 des Anhangs** fassen die Evidenz zur Wirksamkeit einzelner, in Deutschland zu diesem Zeitpunkt zugelassener Osteoporose-Therapeutika bei postmenopausalen Frauen zusammen. Mit Blick auf die Anwendbarkeit der Ergebnisse in der Praxis wird dabei eine Unterteilung nach dem klinischen Ausgangsbefund der Studienpopulation (vorbestehende osteoporotische Wirbelfrakturen; niedrige Knochendichte; normale Knochendichte; andere Einschlusskriterien) vorgenommen. Die direkte

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Vergleichbarkeit der Ergebnisse für einzelne Therapeutika ist dadurch eingeschränkt, dass Größe und Alter der Studienpopulation sowie Studiendesign der jeweils durchgeführten RCTs häufig variieren.

Verhinderung von Frakturen bei Frauen mit manifester vertebraler Osteoporose (vorbestehende Wirbelfrakturen)

A

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 p.o. (2 Studien) im Hinblick auf die Verhinderung weiterer Wirbelfrakturen gut belegt.

Inzidente Wirbelfrakturen wurden in erster Linie radiographisch definiert mit studienspezifisch unterschiedlichen Kriterien (Höhenminderung 15-20%).

A

In den Studien zu Alendronat und Raloxifen wurden zusätzlich klinisch erfasste Wirbelfrakturen betrachtet und ebenfalls ein signifikanter protektiver Effekt beobachtet; die Evidenz für Raloxifen wurde diesbezüglich in einer zusätzlichen Analyse der Multiple-Outcome-of-Raloxifene-Evaluation (MORE) weiter aufgearbeitet.

B

Für Alendronat (1 Studie) und Risedronat (2 Studien, davon 1 mit knapp nicht signifikantem Effekt) ist in Subanalysen der o.g. RCTs mit geringerer Evidenzstärke auch eine Wirksamkeit zur Verhinderung nicht-vertebraler Frakturen demonstriert worden.

Gemäß der Einschlusskriterien lag bei den Studienteilnehmerinnen aller o.g. RCTs ein Ausgangs-T-Score der Knochendichte von < -2 oder niedriger (Referenzwerte der jeweiligen Gerätehersteller) bzw. von $< -1,6$ und niedriger (umgerechnet auf Referenzwerte des III. National Health and Nutrition Surveys in den U.S.A.) vor. Hierauf gründet sich die Empfehlung zur speziellen Pharmakotherapie der Osteoporose bei Wirbelfrakturen und einem T-Score der Knochendichte < -2 (**Algorithmus III**). Bei höheren Knochendichtemesswerten sollten alle Befunde überprüft werden, und in Zweifelsfällen eine Überweisung an den Fachspezialisten (V. a. lokal-lytischen Prozess) zur differentialdiagnostischen Abklärung erfolgen, bevor eine spezielle Osteoporose-Therapie eingeleitet wird.

Alendronat ist mittlerweile in einer wöchentlichen Dosierung von 70 mg zugelassen. Die Evidenz der Wirksamkeit ist indirekt und gründet sich auf die Ergebnisse eines RCTs mit dem Endpunkt Knochendichte.

B

Eine zyklisch-intermittierende Behandlung mit Etidronat (in der Regel 400 mg p.o. alternierend mit Calcium 500 mg p.o.) hat sich in zwei größeren Studien und einer, auch kleinere Studien zusammenfassenden Meta-Analyse als wirksam zur Verhinderung weiterer (radiographisch definierter) Wirbelfrakturen erwiesen. Eingeschränkte Studienqualität, mangelnde Konsistenz der Ergebnisse, und die gemeinsame Auswertung von Primärstudien mit unterschiedlichen Zielkriterien und Studienpopulationen in der Meta-Analyse mahnen zur Vorsicht.

Calcitonin, Fluoride, die hormonelle Substitution mit Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen sowie Vitamin-D-Metabolite können aufgrund mangelnder Evidenz (inkonsistente Ergebnisse und qualitativ stark eingeschränkter Studiendesigns) nicht zur Behandlung der manifesten Wirbelsäulen-Osteoporose empfohlen werden. Calcium allein reicht zur Behandlung nicht aus.

Die Wirksamkeit von PTH zur Reduktion vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen ist in einer Studie belegt, die Zulassung ist beantragt.

Verhinderung von Frakturen bei Frauen mit osteodensitometrisch definierter Osteoporose

A

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.

B

Bei sehr niedrigen Knochendichtemesswerten (T-Score der femoralen Knochendichte $< -2,5$ bezogen auf NHANES-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.

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Kritischer zu betrachten ist dagegen eine post-hoc Sub-Analyse der Daten nach Fraktur-Typ, wobei dabei ein protektiver Effekt von Alendronat speziell auf das Risiko von Oberschenkelhals-Frakturen aufgezeigt wurde.

Für Risedronat 5 mg p.o. täglich ist ein entsprechender protektiver Effekt auf radiographisch erfasste Wirbelfrakturen in einer jüngsten gepoolten post-hoc-Analyse von vier RCTs gezeigt worden, von denen jedoch nur eine Wirbelfrakturen apriori als klinischen Endpunkt definiert hatte. Aus diesem Grunde sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten.

B Eine Wirksamkeit auf nicht-vertebrale 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 nach vorbestehenden Wirbelfrakturen stratifizierter Analyse war der Effekt nur für die Untergruppe von Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen signifikant.

B Ein einzelner, qualitativ guter RCT mit allerdings kleiner Fallzahl hat einen protektiven Effekt von niedrig dosiertem Natrium-Monofluorophosphat (2 x 76 mg p.o. täglich) im Hinblick auf die Entstehung osteoporotischer Wirbelfrakturen demonstriert.

Verhinderung von Frakturen bei Frauen mit normaler Knochendichte

Zwei RCTs widmen sich der Primärprophylaxe osteoporotischer Frakturen bei Frauen mit normaler Knochendichte. Beide beobachten ein signifikant geringeres Auftreten nicht-vertebraler Frakturen unter hormoneller Substitutionstherapie (Östradiol-Valerat / Cyproteronazetat plus Vitamin D3 und Calcium gegen Calcium allein bzw. Östradiol oder Östradiol/Norethisteron gegen Nicht-Behandlung). Aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign, lassen sich keine verallgemeinernden Schlussfolgerungen ziehen. Eine hormonelle Substitution zur Frakturprophylaxe bei postmenopausalen Frauen kann daher **nicht** generell empfohlen werden, obwohl die Wirksamkeit auf den Erhalt der Knochendichte gut belegt ist, und Ergebnisse von epidemiologischen Beobachtungsstudien überaus konsistent für einen protektiven Effekt auf das Frakturrisiko sprechen.

B Auch für Frauen mit vorzeitiger, chirurgischer Menopause ist der Nutzen einer hormonellen Substitutions-Therapie (Östrogene) im Hinblick auf die Reduktion Frakturrisiko nur unzureichend belegt (ein einziger RCT mit Wirbeldeformitäten als sekundärem Endpunkt und hoher Abbruchquote von 61%). Aufgrund der konsistenten Ergebnisse von RCTs im Hinblick auf den Erhalt der Knochenmasse und der, meist ohnehin längerfristig angelegten Substitutionstherapie zur Linderung klimakterischer Beschwerden ist die HST bei ovariectomierten Frauen in den ersten Jahren unter die speziellen Osteoporose-Therapeutika 1. Wahl einzureihen, sofern nicht andere Komplikationen vorliegen (Mamma-Karzinom; erhöhtes Thrombose-Risiko).

**B
GPP**

RCTs zur Frakturprophylaxe bei postmenopausalen Frauen ohne vorherige Bestimmung von Knochendichte oder Frakturstatus

A 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 konsistent in 2 Studien nachgewiesen. Vitamin D3 allein hat sich als **nicht** wirksam gezeigt.

**B
GPP** In Extrapolation dieser Ergebnisse wird eine ausreichende Grundversorgung mit Calcium und Vitamin D3 für alle postmenopausalen Frauen empfohlen. Tägliche Richtwerte sind 1000-1500 mg Calcium und 400-800 IE genuines Vitamin D3. Bei gesunden und mobilen Patientinnen kann dies in der Regel durch eine entsprechende Ernährung (Milch, Milchprodukte, grünes Gemüse, calciumreiches Mineralwasser, Fisch 1-2 Portionen/Woche) erreicht werden. In anderen Fällen ist eine geeignete Supplementierung der Nahrung mit Calcium und Vitamin D angezeigt. In Zweifelsfällen sollte eine Bestimmung des 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumspiegels durchgeführt werden. Patientinnen mit schweren Grunderkrankungen, die Vitamin-D-Metabolite benötigen (z.B. bei Niereninsuffizienz) sollten an den Fachspezialisten überwiesen werden.

C 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,

**C
GPP**

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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. Eine zusätzliche Supplementierung der Nahrung mit Calcium und Vitamin D sollte dagegen vermieden werden. Die wissenschaftliche Evidenz geht hier in erster Linie auf metabolische Studien und einen RCT (Vergleich einer calciumarmen mit einer proteinreduzierten Diät) zurück.

A Eine Supplementierung von Calcium und Vitamin D3 zur Therapie einer bestehenden Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ist **nicht** ausreichend. Alle der o.g. neueren RCTs zur Verhinderung osteoporotischer Frakturen haben Therapieeffekte **zusätzlich** zu einer Basisversorgung mit Calcium und Vitamin D3 in Verum- und Plazebo- bzw. Kontrollgruppe gezeigt.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen

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. 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.

Eine intermittierende, wöchentliche Alendronat-Gabe scheint bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen günstiger zu sein als die tägliche Einnahme, bei vergleichbarem Effekt auf die Knochendichte (Effekt auf das Frakturrisiko noch nicht direkt nachgewiesen). Insgesamt werden gastrointestinale Nebenwirkungen bei täglicher Einnahme weniger häufig unter Risedronat (20-30%) als unter Alendronat (40-50%) berichtet. Hinsichtlich des Risikos einer Ösophagitis besteht auf der Grundlage der vorhandenen Daten jedoch kein Unterschied zwischen Alendronat und Risedronat. Am seltensten sind Berichte zu gastrointestinalen Nebenwirkungen unter zyklisch-intermittierender Etidronat-Therapie.

Der folgende, strenge Einnahmemodus muss daher für Bisphosphonate unbedingt eingehalten werden: Einnahme morgens auf nüchternen Magen in aufrechter Körperhaltung (Sitzen oder Stehen), mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück mit einem großen Glas Leitungswasser (kein Mineralwasser oder andere Getränke); andere Medikamente, die nüchtern einzunehmen sind, danach einnehmen; Hinlegen frühestens eine halbe Stunde nach Einnahme und nach Aufnahme von Nahrung; niemals gleichzeitige Einnahme von Calcium (unter zyklischer Etidronat-Therapie wird Calcium zeitlich versetzt für 76 Tage allein eingenommen; unter Alendronat- bzw. Risedronat-Therapie muß die Calcium-Einnahme, falls erforderlich, zu verschiedener Tageszeit erfolgen). Etidronat und Risedronat können auch zu anderen Tageszeiten eingenommen werden, aber mindestens 2 Stunden nach der vorangegangenen und 30 Min vor der nächsten Mahlzeit. Die Hersteller-Hinweise sind hier genau zu beachten.

Daten zu unerwünschten Langzeitwirkungen von Bisphosphonaten auf den Knochen und andere Organsysteme fehlen bislang. Die Verweildauer der Bisphosphonate ist vermutlich lebenslang.

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

Bei Frauen mit vasomotorischen klimakterischen Symptomen kann eine Zunahme dieser Symptomatik eintreten.

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Im bislang einzigen RCT zur Wirkung von Raloxifen auf das Frakturrisiko (MORE) brach ein höherer Anteil an Frauen unter Raloxifen (für Dosierungen von 60 mg und 120 mg gemeinsam) als unter Placebo die Behandlung wegen unerwünschter Nebenwirkungen ab (527/5129=10.3% im Vergleich zu 227/2576=8.8%; $p=0.04$). Die bedrohlichsten unter den registrierten unerwünschten Nebenwirkungen (Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen) traten signifikant häufiger in den Raloxifen-Gruppen als unter Placebo auf (0.3% unter Placebo, jeweils 1% unter Raloxifen 60 mg und Raloxifen 120 mg täglich; RR: 3.1; 95% KI: 1.5-6.2; NNH=Number-Needed-to-Harm pro Jahr: 429). Das Risiko thromboembolischer Ereignisse unter Raloxifen ist damit ähnlich wie unter sequentieller Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie. Bei einer von insgesamt 10 Frauen unter Raloxifen 60 mg verlief die aufgetretene Lungenembolie tödlich. Weitere, unter Raloxifen (60 mg; 120 mg) gegenüber Placebo signifikant häufiger als unter Placebo beobachtete unerwünschte Nebenwirkungen sind: 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 (höchste Inzidenz unter 120 mg Raloxifen) beobachtet.

Folgende klinische Ereignisse werden dagegen unter Raloxifen signifikant seltener beobachtet als unter Placebo: 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 besonderes 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 unter Berücksichtigung 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.

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Über Effekte von Raloxifen auf das Risiko von benignen und malignen Ovarialtumoren ist bisher sehr wenig bekannt. Daten hierzu werden benötigt, nachdem im Tierversuch unter Raloxifen-Behandlung ein Anstieg der Inzidenz von Ovarialtumoren bei Ratten beobachtet worden ist.

Zu den absoluten Kontraindikationen einer hormonellen Substitutions-Therapie 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 Kontraindikation betrachtet, sollten aber unter Abwägung des intendierten Nutzens, nämlich Linderung klimakterischer Beschwerden nur mit größter Zurückhaltung nach ausführlicher Nutzen-Risiken-Abwägung und Ausschöpfung alternativer Behandlungsmöglichkeiten eingesetzt werden. Die Prävention oder Therapie einer postmenopausalen Osteoporose bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom mit Östrogenen wird ausdrücklich *nicht* empfohlen (s. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Publikation erwartet für Herbst 2002).

Die Erhöhung des Risikos thromboembolischer Ereignisse unter hormoneller Substitutions-Therapie (Östrogene oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen) sowie des Endometrium-Karzinom-Risikos unter alleiniger Östrogen-Substitution ist durch RCTs belegt. Eine leichte Erhöhung des Mamma-Karzinom-Risikos nach längerer hormoneller Substitution (> 5 Jahre) geht auf epidemiologische Beobachtungsstudien (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) zurück. Bisherige Ergebnisse von RCTs lassen keinen Nutzen der hormonellen Substitution im Hinblick auf eine Verminderung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse erkennen, obwohl epidemiologische Beobachtungsstudien dies überaus konsistent gezeigt hatten. Möglicherweise liegt dieser Diskrepanz ein Selektionsbias („healthy-user-bias“) nicht-experimenteller Studien zugrunde. Eine Beeinflussung des Risikos für Ovarial-Karzinom, Kolon-Karzinom und Demenz durch hormonelle Substitution ist nicht durch RCTs belegt. Ergebnisse epidemiologischer Beobachtungsstudien legen nahe, dass die relativen Risiken für Kolonkarzinome und für M. Alzheimer gesenkt werden, für Ovarialkarzinome möglicherweise erhöht werden. Eine bestehende Alzheimer-Demenz wird durch die Substitutionstherapie nicht beeinflusst (RCT).

Insgesamt ist eine umfassende Beurteilung zu Nutzen und Risiken der hormonellen Substitutions-Therapie im Hinblick auf verschiedene wichtige Krankheits-Endpunkte bei postmenopausalen Frauen noch nicht möglich. Entscheidende Ergebnisse laufender Studien (Women’s Health Initiative=WHI; Women’s International Study of long Duration Oestrogen after Menopause=WISDOM) werden erst in einigen Jahren zur Verfügung stehen. Für die spezielle Gruppe der Frauen mit vorzeitiger, chirurgischer Menopause besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

Die Entscheidung über eine hormonelle Substitutions-Therapie muss jede Frau individuell treffen; sie ist dabei auf umfassende Beratung hinsichtlich der Nutzen und Risiken angewiesen, die beide in den letzten Jahren neu beurteilt werden mussten. Zu beachten ist dabei, dass die Entscheidung über eine kurzfristige Einnahme zur Linderung menopausaler Beschwerden getrennt von einer möglichen knochen-protektiven Wirkung zu sehen ist, da letztere eine kontinuierliche und langfristige Einnahme zu erfordern scheint.

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.

Zusätzliche therapeutische Möglichkeiten zur Reduktion des Frakturrisikos

Zur Wirksamkeit von HMG-CoA Reduktase Inhibitoren (Statinen) und Thiazid-Diuretika sowie des synthetischen Progestagen-Derivates Tibolon 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.

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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.

B

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.

D. Schmerztherapie und Rehabilitation bei Frauen mit osteoporotischen Frakturen

D

GPP

Aus ethischen und methodischen Gründen sind 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.

D. Verlaufskontrolle und Therapieversagen

D

GPP

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, da therapeutische Effekte auf das Frakturrisiko nur mäßig (Alendronat) oder schlecht (Raloxifen) mit der Zunahme der Knochendichte korrelieren. Insbesondere Veränderungen der Knochendichte im ersten Jahr sind von geringer Aussagekraft, da gerade Patientinnen, die im ersten Jahr unter Therapie noch an Knochendichte verlieren, im zweiten Jahr einen besonders starken Zuwachs an Knochendichte verzeichnen. Ein Therapie-Monitoring mit Hilfe biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels kann bei fehlender Erfahrung und aus Gründen mangelnder Standardisierung derzeit nicht routinemäßig empfohlen werden. 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. In jedem Fall sollte jedoch die Compliance und die Befundlage (Ausschluss sekundäre Osteoporose) überprüft und ggf. die Überweisung an den Fachspezialisten (Osteologie; Endokrinologie) erwogen 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 Behandlungszeiträume von 3-4 Jahren (Alendronat, Raloxifen, Risedronat), bei Etidronat bis zu 7 Jahren. Risiken und Nutzen einer längeren Behandlung müssen weiter untersucht werden.

E. Allgemeine, primärprophylaktische Empfehlungen bei postmenopausalen Frauen

Gegenstand einer allgemeinen Osteoporose-Primärprophylaxe können nur solche Risikofaktoren sein, für die ein kausaler Zusammenhang mit dem Risiko osteoporotischer Frakturen belegt oder zumindest wahrscheinlich ist, und die leicht und ohne daraus erwachsende Nachteile modifizierbar sind. Nach Ergebnissen von RCTs üben körperliche Trainingsprogramme und Calcium-Substitution in jedem Alter einen günstigen Effekt auf die Knochendichte aus.

A

Kurzfassung zur DVO-Leitlinie ‚Postmenopausale Osteoporose‘ Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

Effektivität und Effizienz dieser Empfehlungen im Hinblick auf die Reduktion des Frakturrisikos im höheren Lebensalter sind jedoch nicht durch RCTs oder gar kontrollierte Langzeit-Interventionsstudien belegt.

B Für exzessiven (jedoch nicht moderaten) Alkoholkonsum und Zigaretten-Rauchen ist ein nachteiliger Einfluss auf Knochendichte und Frakturrisiko durch prospektive epidemiologische Studien belegt, wobei Rauchen insgesamt als moderater (Relatives Risiko zwischen 1 und 2) Risikofaktor gewertet wird.

Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Beobachtungsstudien zum nachteiligen Effekt von Kaffee und einer an tierischen Proteinen reichen Ernährung sowie zum protektiven Effekt von grünem Tee auf das Frakturrisiko postmenopausaler Frauen sind widersprüchlich.

B GPP Allgemeine primärprophylaktische Empfehlungen zum Erhalt der Knochengesundheit für postmenopausale Frauen sollten die Bedeutung regelmäßiger körperlicher Aktivität und einer optimierten Calciumversorgung durch entsprechende Ernährung hervorheben. Auf den –nicht nur für den Knochen- schädlichen Einfluss von Zigarettenrauchen und vermehrtem Alkoholkonsum sollte hingewiesen werden

(3) Empfehlungen zur Qualitätssicherung

- Knochendichtemessungen standardisieren; gerätespezifische Referenzwerte validieren
- Technik und Interpretation von Röntgenaufnahmen der BWS/LWS ⊥ standardisieren; Befundung durch speziell erfahrene Beurteiler
- Zertifizierungsaufgaben einführen
- regionale Schnittstellen zwischen Primärversorgung und Fachspezialisten / Fachkliniken definieren

(4) Forschungsbedarf

A. Voraussage des Frakturrisikos

- Prospektive Studien zur präziseren Beurteilung des individuellen Frakturrisikos anhand von Kombinationen bekannter Risikofaktoren fehlen; entscheidend dabei wäre die Ableitung absoluter (nicht relativer!) Frakturrisiken über definierte Zeitfenster.

B. Therapie

- Eine vergleichende Beurteilung spezieller Osteoporose-Therapeutika in Abhängigkeit von der klinischen Ausgangssituation wird benötigt. Dies erfordert einige wenige, jedoch sehr aufwendige RCTs mit mehreren vergleichenden Therapiearmen und a priori geplanten Subgruppenanalysen (z.B. nach klinischem Ausgangs-Risikoprofil, nach Höhe der Messwerte für quantitativen Ultraschall (QUS) oder biochemischen Markern).
- Als Grundlage für Kosten-Nutzen-Analysen müssen aus diesen Therapiestudien absolute Risiken über den tatsächlichen Studienzeitraum abzuleiten sein (Berechnung von Numbers-Needed-to-Treat (NNT) und Numbers-Needed-to-Harm (NNH)).
- Eine Beurteilung der skelettären und extra-skelettären Langzeiteffekte spezieller Osteoporose-Therapeutika ist erforderlich; wo längerfristig angelegte Therapiestudien nicht möglich sind (laufende Studien bislang nur zu hormoneller Substitution und Raloxifen), sollten post-marketing Anwendungsbeobachtungen durchgeführt werden.
- Laufende RCTs zur umfassenden Beurteilung von Nutzen und Risiken der langfristigen Hormon-Substitutions-Therapie decken die spezielle Problematik bei Frauen mit vorzeitiger, chirurgischer Menopause nicht ab.

C. Versorgungsforschung

- Repräsentative Daten zum gegenwärtigen Stand der Versorgung werden benötigt („Status Quo“ vor Leitlinienimplementierung)
- Interventionsstudien zur Evaluation bestimmter Präventionsstrategien (Leitlinien-Implementierung; vergleichende Evaluation bestimmter Präventionsstrategien) werden dringend benötigt.
- Für Krankheitsmonitoring und Beurteilung von Interventionserfolgen werden Surveillance-Programme auf der Basis von Frakturregistern benötigt.