

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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 ⁺

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

FLUORIDE				
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.	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
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.	Riggs et al. 1982	165 Frauen;	Wirbelfrakturen (Röntgen)	1 ⁺
NaF 75 mg + 1500 mg Calcium p.o. gegen Plazebo + Calcium; 4 J.	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
NAF (slow release) 2 x 25 mg zyklisch intermittierend + 2 x 400 mg Calcium p.o. gegen Plazebo + Calcium ; 4 J.	Pak et al. 1995	110 Frauen; mittl. Alter 68 J.	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	kein Effekt bei Frauen mit vorbestehenden Wirbelfrakturen
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.	Meunier et al. 1998	354 Frauen; mittl. Alter 66 J.; 11%	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen	kein Unterschied kein Unterschied
HORMONELLE SUBSTITUTIONS-THERAPIE (HST)				
0,1 mg 17β-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 ⁺

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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. idem	Ettinger et al. 1999 Maricic et al. 2002	2641 Frauen (Gruppe 2), mittl. Alter 68-69 J.; 23% (Gesamt-studie) idem – nachträgliche Analyse	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) klinische Wirbelfrakturen 3) nicht-vertebrale Frakturen klinische Wirbelfrakturen	1 ⁺⁺ 1 ⁺⁺ (Gesamtstudie) kein signifikanter Effekt 1 ⁺
VITAMIN D3-METABOLITE				
Alfacalcidol 2 x 0.25 µg + 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 µg + 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 µg 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 µg 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 µg , erhöht auf 2 x 0,25 µg + 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 µg 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

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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				
Alendronat 5, 10 oder 20 mg + 500 mg Calcium; nach 2 J. 20 mg ersetzt durch 5 mg; 3 J. Alendronat 5 bzw. nach 2 J. 10 mg + 500 mg Calcium + 250 IE Vitamin D3 bei Bedarf (82%); 4 J.	Liberman et al. 1995 Cummings et al 1998	994 Frauen 45-80 J.; 16% 4432 Frauen; 54-81 J.;	1) Wirbelfrakturen (Röntgen) 2) nicht-vertebrale Frakturen 1) a) alle klinisch erfassten Frakturen nach Ausgangs-knochendichte b) Wirbelfrakturen (Röntgen); 2) Untergruppen von 1a in post hoc-Analyse nach Ausgangs-Knochendichte d) Wirbel e) Oberschenkelhals f) Radius	1⁺⁺ kein Unterschied 1⁺ (nur bei Knochendichte-Messwerten im unteren Drittel: T-Score der femoralen Knochendichte < -2,5 nach NHANES-Referenzwerten) 1⁺⁺ nicht berichtet 1⁻ (bei T-Score < -2,5) mehr Frakturen unter Alendronat (bei T-score > -2)
Alendronat 10 mg + 500 mg Calcium; 1 J.	Pols et al 1999	1908 Frauen; 39-84 J.; 11%	nicht-vertebrale Frakturen dokumentiert als unerwünschte Nebenwirkungen; post-hoc-Analyse	1⁻

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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	Unterschied nicht signifikant nicht berichtet
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

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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
HORMONELLE SUBSTITUTIONS-THERAPIE (HST)				
HST (2 mg Östradiol-Valerat+ 1 mg Cyproteronazetat sequentiell) und HST+ 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% selbstselektierte Kontroll-Gruppe	Nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁺
HST (2 mg Östradiol und Norethisteronazetat sequentiell) gegen keine HST; 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 µg/Tag); 9 J. (Mestranol ist Bestandteil von oralen Kontrazeptiva, wird nicht als HST empfohlen)	Lindsay et al. 1980	259 Frauen mit chirurgischer Menopause; 60%	Wirbel-Deformitäten (morphometrische Analyse des Spine-Scores) als sekundärer Endpunkt	1 ⁺

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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
HORMONELLE SUBSTITUTIONS-THERAPIE (HST)				
CEE 0,625 mg + Medroxy-progesteronazetat 2,5 mg p.o. gegen Plazebo; 4.1 J.		2763 < 80 jährige Frauen mit gesicherter KHK; 40% unter HST; 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
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
1000 mg; 4 J.	Reid et al. 1995	135 gesunde Frauen, mittl. Alter 58 J., calcium-arme Ernährung; 42%	Nicht-vertebrale Frakturen	1 ⁺
3000 mg Calcium; 9 Monate	Inkovaara et al. 1983	327 Altenheim-Bewohner (83% Frauen) > 65 J.; 32%	Wirbel- und Radiusfrakturen	kein Unterschied

Vorsicht: Dies ist ein archivierter Entwurf der Leitlinienentwürfe vom Sommer 2002 und nicht die aktuell gültige Version der Leitlinie !!!!

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 ⁺ 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 kein Unterschied
10 µg 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			
0,25-0,5µg 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