



Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der
OSTEOPOROSE

bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen

S3-Leitlinie des Dachverbands der
Deutschsprachigen Wissenschaftlichen
Osteologischen Gesellschaften e.V.

2014

- Kurzfassung und Langfassung -

Copyright © Dachverband Osteologie e.V.

Die Buchstaben (A-D) geben den jeweiligen Empfehlungsgrad in Bezug auf den Evidenzgrad nach den SIGN-Kriterien (Therapie) bzw. den Oxford-Kriterien (Diagnostik) an. Einzelheiten siehe Dokument „Methodenreport der DVO-Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen“ (<http://www.dv-osteologie.org>)

Inhalt

KURZFASSUNG	5
LANGFASSUNG	16
1. Inhalt der Leitlinie, Ziele, Adressaten	16
2. Definition der Osteoporose	18
3. Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose und ihrer Folgen, sozioökonomische Relevanz	20
4. Klinik der Osteoporose	25
5. Klinische Einzelrisikofaktoren für osteoporotische Frakturen	29
5.1. Allgemeine Risiken	30
5.1.1. Lebensalter	30
5.1.2. Geschlecht	34
5.1.3. Wirbelkörperfrakturen	38
5.1.4. Nichtvertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr	41
5.1.5. Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter	45
5.1.6. Multiple intrinsische Stürze	46
5.1.7. Immobilität	49
5.1.8. Verminderte Handgriffstärke	50
5.1.9. Nikotin und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)	50
5.1.10. Untergewicht	54
5.1.11. Vitamin D- und Kalziummangel	58
5.1.12. Homozystein, Folsäure und Vitamin B12-Mangel	63
5.1.13. hochsensitives C-reaktives Peptid	66
5.1.14. Hyponatriämie	67
5.1.15. Kadmium	68
5.2. Risiken durch spezielle Grunderkrankungen	69
5.2.1. Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus	69
5.2.2. Primärer Hyperparathyreoidismus	71
5.2.3. Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz	73
5.2.4. Subklinische und manifeste Hyperthyreose	75
5.2.5. Diabetes mellitus Typ 1	77
5.2.6. Diabetes mellitus Typ 2	79
5.2.7. Rheumatoide Arthritis	79
5.2.8. Spondylitis ankylosans	81
5.2.9. B II-Magenresektion oder Gastrektomie	83
5.2.10. Epilepsie und Antiepileptika	84
5.2.11. Herzinsuffizienz	85
5.2.12. Zöliakie	86
5.2.13. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	87
5.3. Frakturrisiken durch eine medikamentöse Therapie	88
5.3.1. Hormonablative Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache	88
5.3.2. Aromatasehemmer	91
5.3.3. Glukokortikoide	94
5.3.4. Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen)	96
5.3.5. Medikamente, die Stürze begünstigen	97
5.3.6. Depression / Antidepressiva	98
5.3.6. Protonenpumpenhemmer	100
5.3.7. Schleifendiuretika	101

5.4 Sonstige klinische und medikamentöse Risiken	102
6. Spezifische messtechnische Einzelrisikofaktoren	103
6.1 DXA-Knochendichtemessung	103
6.2. Quantitative Ultraschallverfahren	105
6.3 QCT, HR-QCT, pQCT, CTXA und HR-pQCT	108
6.3.1 QCT der Wirbelkörper zur Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen	108
6.3.2 CTXA und QCT am proximalen Femur zur Vorhersage von Hüftfrakturen	109
6.3.3 Hochauflösende QCT Verfahren: HR-QCT und HR-pQCT.....	112
6.3.4 Interpretation von Ultraschall, QCT und CTXA in Hinblick auf das Frakturrisiko	115
6.4 Trabecular Bone Score	123
6.5. Biochemische Knochenumbauparameter	124
6.6. Genetische Untersuchungen	127
7. Abschätzung des individuellen absoluten Frakturrisikos	127
7.1 FRAX	128
7.2 Q-Fracture Score	134
7.3 DVO-Risikomodell 2006	135
7.4 Zukünftige Risikomodelle	136
8. Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe	137
8.1 Muskelkraft, Koordination und Stürze	138
8.2 Ernährung und Lebensstil	147
8.3 Sturz- bzw. Osteoporose-fördernde Medikamente	154
8.4. Hyponatriämie	155
9. Konstellationen, bei denen der DVO bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr eine Basisdiagnostik empfiehlt	156
9.1. Empfehlung zur Basisdiagnostik bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr	156
9.2. Empfehlung zur Basisdiagnostik bei Frauen ab dem 60. Lebensjahr und Männern ab dem 70. Lebensjahr	158
9.3. Empfehlung zur Basisdiagnostik bei Frauen ab dem 70. Lebensjahr und Männern ab dem 80. Lebensjahr	159
9.4 Zusätzliche Indikationen für eine Basisdiagnostik	159
10. Basisdiagnostik	160
10.1 Anamnese und klinischer Befund	160
10.2 Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)	163
10.2.1 Aufgaben der Knochendichtemessung	163
10.2.2 Messverfahren	164
10.2.3 Quantitative Ultraschallmessung und QCT-Messungen.....	164
10.3 Trabecular Bone Score (TBS)	165
10.4 Erfassung von Wirbelkörperfrakturen	166
10.5 Basislabor	169
10.5.1 Aufgaben des Basislabors.....	169
10.5.2 Bestandteile des Basislabors.....	170

10.6 Andere bildgebende Verfahren, Knochenbiopsie	174
11. Therapie	174
11. 1 Generelle Anmerkungen zur Therapie	174
11.2 Basistherapie	175
11.2.1 Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen, psychosoziale Betreuung	175
11.2.2 Kalzium und Vitamin D	176
11.3 Abklärung und Therapie sekundärer Ursachen	177
11.4. Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr	178
11.4.1 Generelle Anmerkungen zur Effizienz einer medikamentösen Therapie.....	178
11.4.2. Wirbelkörperfrakturen	180
11.4.3 Proximale Femurfrakturen.....	180
11.4.4. Hochdosierte orale Glukokortikoide.....	181
11.4.5 Andere Konstellationen eines hohen Gesamtfrakturrisikos bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr	182
11.5. Präparate	191
11.5.1 Präparate, deren fraktur-reduzierende Wirkung am besten belegt ist	191
11.5.2 Differentialtherapie.....	211
11.5.3 Medikamentöse Therapie bei sekundären Osteoporosen.....	213
11.5.4 Anmerkungen zu zusätzlichen Wirkungen und unerwünschten Wirkungen verschiedener Therapeutika	215
11.5.5. Kombinationstherapien.....	227
11.6 Behandlung von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen.....	229
11.6.1 Konservative Therapie bei akuten stabilen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen	229
11.6.2 Rehabilitation, Selbsthilfegruppen	232
11.6.3 Kyphoplastie und Vertebroplastie	233
12. Kontrollen	238
13. Therapiedauer	246
14. Gültigkeit der Leitlinie	250

KURZFASSUNG
DVO-LEITLINIE 2014



zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen

Die Leitlinie gilt nicht für Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 60. Lebensjahr, sowie Frauen und Männer mit einer höhergradigen Niereninsuffizienz.

Die Buchstaben (A-D) geben den jeweiligen Empfehlungsgrad der wissenschaftlichen Evidenz an.

Langfassung unter www.dv-osteologie.de – Copyright © DVO e.V.

TABELLE 1: EMPFEHLUNGEN FÜR EINE GENERELLE OSTEOPOROSE- UND FRAKTURPROPHYLAXE (LANGFASSUNG KAPITEL 8)

Körperliche Aktivität, Stürze

Muskelkraft und Koordination fördern durch regelmäßige, risikobewusste und dem funktionellen Zustand angepasste körperliche Aktivität (B-D), Immobilisation vermeiden (C), jährliche Sturzanamnese ab dem 70. LJ (D), bei hohem Sturzrisiko: Ursachen- und Risikoabklärung, Therapie vermeidbarer Sturzursachen (A-C)

Ernährung Lebensstil

- Ausreichende Kalorienzufuhr, Body Mass Index > 20, Abklärung eines Untergewichts (A-D)
- 1000 mg Kalzium Gesamtaufuhr täglich (D)
Kalzium-Supplemente nur, wenn Nahrungskalziumzufuhr zu gering (D)
- Bei einem hohen Sturz- und/oder Frakturrisiko und einer geringen Sonnenlichtexposition
800-1000 IE Vitamin D₃ täglich oral (B)
Cave: Ausnahmen für diese Empfehlungen bestehen u.a. beim primären Hyperparathyreoidismus, bei Nierensteinen, Hyperkalziurie und aktiven granulomatösen Erkrankungen wie z.B. einer Sarkoidose.
- Abweichende Empfehlungen zur Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr bei einer medikamentösen Therapie der Osteoporose: siehe Tabelle 7
- Ausreichende Zufuhr von Vitamin B₁₂ und Folsäure über die Nahrung (B)
- kein Nikotinkonsum (A)

Medikamenten-Überprüfung

Regelmäßige Überprüfung des Verhältnisses von Nutzen und Risiken Fraktur-begünstigender Medikamente: Antidepressiva (B), Antiepileptika (B), Glitazone (A), orale und inhalative Glukokortikoide (A), Neuroleptika (B), Orthostase auslösende Medikamente (C), Protonenpumpeninhibitoren, vor allem bei Langzeiteinnahme (B), sedierende Medikamente (C), bei L-Thyroxin-Einnahme: TSH > 0,3 mU/L bis auf spezifische Ausnahmen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (B)

TABELLE 2: EMPFEHLUNGEN FÜR EINE BASISDIAGNOSTIK

aufgrund eines geschätzten durchschnittlichen 10-Jahresfrakturrisikos für radiographische Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen von ca. > 20% oder unmittelbarer möglicher therapeutischer oder diagnostischer Konsequenzen. (LANGFASSUNG KAPITEL 9)

Postmenopausale Frauen, Männer ab dem 60. Lebensjahr :

- Niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen ≥ 2 . Grades singulär oder ≥ 1 . Grades multipel, sofern andere Ursachen für diese Frakturen nicht wahrscheinlicher sind
- Klinisch manifeste niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades mit Deckplattenimpression, sofern andere Ursachen für diese Fraktur nicht wahrscheinlicher sind (ohne Klinik: Einzelfallentscheidung)
- Niedrigtraumatische nichtvertebrale Frakturen mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen
- Bestehende oder geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden $\geq 2,5$ mg Prednisolonäquivalent tgl. für mehr als 3 Monate im Jahr¹
- Epilepsie / Antiepileptika¹
- B-II Resektion oder Gastrektomie
- Cushing Syndrom oder subklinischer Hyperkortisolismus¹
- Primärer Hyperparathyreoidismus¹
- Diabetes mellitus Typ 1
- Wachstumshormonmangel¹
- Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann als Einzelfallentscheidung¹
- Aromatasehemmertherapie als Einzelfallentscheidung¹
- Rheumatoide Arthritis
- Spondylithis als Einzelfallentscheidung
- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Frauen ab dem 60. Lebensjahr, Männer ab dem 70. Lebensjahr:

(bei Vorliegen multipler Risikofaktoren und damit einem mutmaßlich höheren Frakturrisiko individuell auch bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr)

- Proximale Femurfraktur bei Vater und/oder Mutter
- Untergewicht¹
- Rauchen und/oder COPD¹
- Multiple intrinsische Stürze oder erhöhte Sturzneigung¹
- Immobilität¹
- Herzinsuffizienz¹
- Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer Einnahme¹
- Glukokortikoide hochdosiert inhalativ¹
- Zöliakie
- Glitazone¹
- Diabetes mellitus Typ 2
- Hyperthyreose oder subklinische Hyperthyreose , sofern persistierend¹
- Aromatasehemmer¹
- Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann¹
- Spondylithis ankylosans
- Depression / Antidepressiva¹

Frauen ab dem 70. Lebensjahr, Männer ab dem 80. Lebensjahr:

Basisdiagnostik generell empfohlen, soweit zukünftig geplante therapeutischen Maßnahmen dies rechtfertigen.

Wertigkeit messtechnischer Befunde (z.B. quantitativer Ultraschall, QCT) in Bezug auf die Indikation zur Durchführung einer Basisdiagnostik siehe Langfassung. ¹ sofern Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet

TABELLE 3: BASISDIAGNOSTIK
(LANGFASSUNG KAPITEL 10)

A. Anamnese, Klinischer Befund

1. Hinweise für Wirbelkörperfrakturen? Erfassung von Lokalisation und Intensität Fraktur-bedingter Schmerzen und funktioneller Einschränkungen
2. Überprüfung, welche Frakturrisiken der Tabelle 2 ggf. gezielt beseitigt oder vermindert werden können
3. Hinweise für eine sekundäre Osteoporose oder ein Malignom?
4. Überprüfung der Umsetzung der prophylaktischen Maßnahmen der Tabelle 1
5. Messung von Körpergröße und -gewicht
6. Beurteilung von Muskelkraft und Koordination bei Patienten mit klinischen oder anamnestischen Anhaltspunkten für eine Einschränkung und generell ab dem 70. Lebensjahr, Durchführung des „Timed-up-and-go“ oder „Chair rising“- in Kombination mit Tandemstand-Test, ggf. geriatrisches Assessment
7. Überprüfung von Zulassungsstatus, Kontraindikationen und besonderen Risiken vor einer geplanten medikamentösen Therapie

B. Osteodensitometrie

zur Optimierung der Frakturrisikobeurteilung und zur Prüfung der Indikation für eine medikamentöse Therapie: Empfohlenes Standardverfahren ist die DXA-Messung an den drei Messorten LWS (Mittelwert der beurteilbaren Wirbel L1-L4, mindestens 2 Wirbel sollten auswertbar sein), Gesamtfemur und Femurhals.

Optional: Trabecular Bone Score (TBS)

C. Ggf. Röntgen / andere Bildgebung

zur Erfassung von Wirbelkörperfrakturen bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Frakturen: Röntgenaufnahme der BWS und/oder LWS in zwei Ebenen und/oder andere aktuelle Bildgebung, die hinreichend über das mit Wirbelkörperfrakturen verbundene erhöhte Risiko für zukünftige Frakturen Auskunft gibt. Die Differentialdiagnostik kann weitere bildgebende Diagnostik neben dem konventionellen Röntgen erfordern. Das Vorliegen einer Wirbelkörperdeformität ist nicht gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer Osteoporose-spezifischen Fraktur.

Cave: Frische Wirbelkörperbrüche sind in der Frühphase röntgenologisch oft nicht eindeutig nachweisbar (B).

D. Labor

zur Erfassung laborchemisch fassbarer Risikofaktoren und sekundärer Osteoporosen, differentialdiagnostisch in Frage kommender anderer Osteopathien und von Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie

Serumkalzium, Serumphosphat. (Serumnatrium fakultativ)

Kreatinin-Clearance

Alkalische Phosphatase, GGT

Blutbild, BSG/CRP, Serumeiweißelektrophorese

TSH

25-Hydroxyvitamin D₃ als Einzelfallentscheidung, Testosteron bei Männern fakultativ, Knochenumbau-Marker als Einzelfallentscheidung

TABELLE 4: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSETHERAPIE

(vergleiche Tabelle 5 unten und LANGFASSUNG KAPITEL 11.4.)

1. Niedrigtraumatische Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades singular oder 1. bis 3. Grades multipel, wenn andere Ursachen einer Fraktur nicht wahrscheinlicher sind bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score > -2,0².

2. Niedrigtraumatische proximale Femurfraktur bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score > -2,0²

Bei typischen osteoporotischen radiologischen und/oder klinischen Aspekten von Wirbelkörperfrakturen bzw. proximalen Femurfrakturen kann in Abhängigkeit von der individuellen klinischen Gesamtsituation auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden.

3. Bestehende oder geplante Therapie mit oralen Glukokortikoiden ≥ 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn:

a) T-Score ≤ -1,5 an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur, individuell auch wenn T-Score > -1,5².

b) Niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen unabhängig vom T-Score.

(ein endogenes Cushing-Syndrom ist äquivalent zu bewerten)

4. Hohes 10-Jahresfrakturrisiko (ca. >30% für radiographische Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen) auf der Grundlage der Tabelle 5, wenn T-Score < -2,0 an der LWS¹ oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur²

¹ Mittlerer T-Score der messbaren Wirbel L1-L4

² Verwendung geschlechtsspezifischer T-Scores

TABELLE 5: INDIKATION FÜR EINE SPEZIFISCHE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren¹

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt)				
Frau	Mann ²	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹ Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden, siehe Langfassung

² bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores.

Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 5 um + 1,0^{3,4}

- Glukokortikoide oral $\geq 2,5$ mg und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent tgl.
(Ausnahme rheumatoide Arthritis: Hier nur +0,5)^{*}
- Diabetes mellitus Typ 1
- Drei und mehr niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren als Einzelfallentscheidung
(mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen; nicht additiv zu den unten aufgeführten singulären Frakturen)

Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 5 um + 0,5^{3,4}

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades — Nichtvertebrale Frakturen $> 50.$ LJ⁵
mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel-,
und Knöchelfrakturen — Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter — Multiple intrinsische Stürze⁵ — Immobilität⁵ — Rauchen, COPD, und/ oder hohe Dosen
inhalativer Glukokortikoide⁵ — Herzinsuffizienz⁵ — Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer
Einnahme⁵ — Epilepsie / Antiepileptika⁵ — Depression / Antidepressiva⁵ — Zöliakie — Rheumatoide Arthritis | <ul style="list-style-type: none"> — Spondylitis ankylosans — Primärer Hyperparathyreoidismus⁵ — Hormonablative Therapie oder Hypogona-
dismus beim Mann⁵ — Aromatasehemmer⁵ — Wachstumshormonmangel⁵ — Hyperthyreose oder subklinische Hyperthy-
reose, sofern persistent⁵ — Subklinischer Hyperkortisolismus⁵ — Glitazone⁵ — hsCRP Erhöhung⁵
(Einschränkung siehe Langfassung) — Knochenumbaumarker im 4. Quartil
als Einzelfallentscheidung⁵ |
|--|--|

**Optional Trabecular Bone Score (TBS): Anhebung der Therapiegrenze um +0,5 pro 1,75 SD Z-Score⁴
(siehe Langfassung)**

- ³ pro Risikofaktor; in der Regel sollten nicht mehr als zwei Risikofaktoren additiv bei der Anhebung der Therapiegrenze berücksichtigt werden, Definitionen der Risikofaktoren siehe Langfassung
- ⁴ Die Anhebung der Therapiegrenze in Tabelle 5 sollte für alle genannten Risiken alleine oder in Kombination nur bis zu einem maximalen T-Score von -2,0 erfolgen
- ⁵ sofern Risiko aktuell bestehend oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet

Risikofaktoren, deren medikamentöse Therapierbarkeit nicht belegt ist, können individuell einbezogen werden. Für Einzelheiten wird auf die Langfassung verwiesen

TABELLE 6: EMPFEHLUNGEN IM ANSCHLUSS AN DIE BASISDIAGNOSTIK

(LANGFASSUNG KAPITEL 11.)

Alle	Umsetzung der allgemeinen Empfehlungen der Osteoporose- und Frakturprophylaxe nach Tabelle 1
Anamnestische, klinische, radiologische oder laborchemische Hinweise auf eine sekundäre Ursache einer Osteoporose oder Hinweise auf eine andere Grunderkrankung T-Score < -3,5 bei jüngeren Patienten	Einbeziehung eines Fachspezialisten in die weitere Diagnostik und Therapie empfohlen
Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie nach Tabelle 4 oder 5	Beginn oder Fortsetzung einer medikamentösen Therapie der Osteoporose unter Beachtung der jeweiligen Besonderheiten der Kalzium- und Vitamin D-Versorgung (siehe Langfassung)

TABELLE 7: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER OSTEOPOROSE

(LANGFASSUNG KAPITEL 11.5.)

Grundlagen: spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation, fehlende Kontraindikationen, Beachtung der aktuellen Fachinformationen

Bei Patienten mit parenteraler antiresorptiver Therapie sind eine tägliche Zufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D sicherzustellen.

Die in Bezug auf eine Senkung des vertebralen Frakturrisikos am besten belegten Medikamente (A) bei postmenopausalen Frauen sind: Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Teriparatid (rhPTH 1-34), Raloxifen, Risedronat, Strontiumranelat und Zoledronat.

Für Alendronat (A), Bazedoxifen (B, Daten aus Subgruppenanalyse), Denosumab (A), Ibandronat (B für Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals), Östrogene (A), Teriparatid (B), Risedronat (A), Strontiumranelat (A) und Zoledronat (A) ist bei postmenopausalen Frauen auch eine Senkung des Risikos für periphere Frakturen nachgewiesen.

Bei postmenopausalen Frauen, die primär wegen vasomotorischer Symptome mit Östrogenen therapiert werden, ist mit Ausnahme sehr niedrig dosierter Präparate in der Regel keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie erforderlich (D). Wird aufgrund von postmenopausalen Beschwerden Tibolon eingenommen, ist auch hierdurch eine Senkung des Frakturrisikos zu erwarten (A).

Für den Mann sind Alendronat (10 mg tgl.) (B) Risedronat (35 mg wöchentlich) (B), Strontiumranelat (Einschränkungen siehe Tabelle 8) (C), Zoledronat (A) und Teriparatid (C) zur Therapie der Osteoporose zugelassen (A-C).

Bei postmenopausalen Frauen, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, sind Alendronat (10 mg tgl.), Risedronat (5 mg tgl.) Teriparatid und Zoledronat zugelassen, bei Männern, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, Alendronat (10 mg tgl.), Teriparatid und Zoledronat.

Denosumab ist zugelassen zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer Hormonablation bei Männern mit einem Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko.

In Bezug auf die medikamentöse Therapie anderer sekundärer Osteoporosen wird auf die Therapieempfehlungen der jeweiligen Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften verwiesen.

TABELLE 8: Wirksamkeit einer medikamentösen Osteoporosetherapie bei postmenopausalen Frauen

	Weniger Wirbelkörperfrakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Teriparatid	A	B	-
Zoledronat	A	A	A
Östrogene ¹	A	A	A
Strontiumranelat ²	A	A	B

¹ Zulassung nur bei Therapie wegen Menopausenbeschwerden oder bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen zugelassenen Osteoporosetherapeutika

² Beschränkt auf die Behandlung von Patienten mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

TABELLE 9: Differentialtherapie*(LANGFASSUNG KAPITEL 11.5.)*

Eine direkte Vergleichsstudie zwischen Risedronat und Teriparatid bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und vertebrealen Frakturen zeigte eine geringere Inzidenz vertebraler Frakturen für Teriparatid als für Risedronat. Frakturen wurden in dieser Studie rein explorativ erfasst. Ein großer Teil der Patienten in dieser Studie war mit Bisphosphonaten vorbehandelt, so dass eine effektivere Fraktursenkung von Teriparatid gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vorbehandlung mit Bisphosphonaten angenommen werden kann (C). Teriparatid hat in Studien zur Glukokortikoid-induzierten Osteoporose vertebrale Frakturen wirksamer verhindert als orale Bisphosphonate (B).

Eine fachspezifische Therapie wird bei allen sekundären Osteoporoseformen empfohlen.

Für intravenöse Bisphosphonate, Strontiumranelat und Denosumab fehlen größere randomisierte direkte Vergleichsstudien mit Frakturpunkten.

Die einzelnen Präparate weisen Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik auf. Sie sind auch unterschiedlich gut bezüglich der Wirkung auf verschiedene Frakturarten und der langfristigen Fraktursenkung bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Einnahme belegt. Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden.

Bei allen therapierten Patienten sollte auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D geachtet werden, um eine bestmögliche Reduktion der Frakturinzidenz zu gewährleisten (C).

Keine Empfehlung für eine Kombinationstherapie mangels Frakturdaten (D).

TABELLE 10: Besondere Nebenwirkungen und Zusatzwirkungen von Osteoporose-Therapeutika
(LANGFASSUNG KAPITEL 11.5.)

Für die Gegenanzeigen, den Zulassungsstatus und andere hier nicht genannte Nebenwirkungen und Zusatzwirkungen wird auf die jeweilige aktuelle Fachinformation verwiesen.

Nebenwirkungen: Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100 ($\leq 10\%$), Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000 (1-0,1%), Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000 (0,1-0,01%), Sehr selten: weniger als 1 Behandelte von 10.000 ($<0,01\%$)

Bisphosphonate	Vorhofflimmern	keine sichere Datenlage
	Karzinome	gastrointestinal (Ösophagus- und Kolonkarzinom): kein sicherer Zusammenhang mit einer Bisphosphonat- Therapie Assoziation mit einer verminderten Prävalenz von Mammakarzinomen
	Mortalität	Die Gabe von Zoledronat war in einer RCT mit einer verminderten Mortalität verbunden
Bisphosphonate und Denosumab	Atypische Femurfrakturen	Selten. Auftreten vor allem bei einer Langzeittherapie
	Kiefernekrosen	Selten. Regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen mit geeigneten Präventivmaßnahmen und gute Mundhygiene sind sinnvoll
	Hypokalzämie	Selten schwere symptomatische Hypokalzämie, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Hypokalzämie
Raloxifen	Venöse Thromboembolien	Gelegentlich
	Schlaganfälle	In einer Studie mit postmenopausalen Frauen mit manifester koronarer Herzerkrankung oder dokumentierten Risikofaktoren für eine KHK bzw. koronare Ereignisse: Kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität oder die Schlaganfall-assoziierte Mortalität, aber höhere Inzidenz tödlich verlaufender Schlaganfälle (HR 1,49; 95 % KI 1-2,24, absolute Risikoerhöhung 0,7/1000 Frauenjahre)
	Brustkrebs	Reduktion des Risikos eines invasiven Mammakarzinoms (RR 0,44 (KI 0,27-0,71) (A)
Bazedoxifen	Venöse Thromboembolien	Gelegentlich
Strontiumranelat	Myokardinfarkte	In einer gepoolten Analyse randomisierter plazebo-kontrollierter Studien an postmenopausalen Patientinnen höhere Anzahl an Myokardinfarkten (1,7% versus 1,1%), relatives Risiko 1,6 (KI 1,07-2,38)
	Venöse Thromboembolien	In Phase III Studien war die über 5 Jahre beobachtete jährliche Inzidenz venöser Thromboembolien etwa 0,7% mit einem relativen Risiko von 1,4 (KI 1,0-2,0) im Vergleich zu Plazebo

THERAPIE VON SCHMERZEN UND FUNKTIONELLEN EINSCHRÄNKUNGEN

(LANGFASSUNG KAPITEL 11.6.)

Akute Wirbelkörperfraktur: Schnellstmögliche Mobilisierung, ggfs. unter adäquater analgetischer Therapie (D). Die Analgesie sollte das Lebensalter und Komorbiditäten (insbes. Niereninsuffizienz) berücksichtigen. Erhöhung der Sturzrate unter Opiaten (A). Ggf. Wirbelsäulen-aufrichtende Orthese (D). Ggf. stationäre Behandlung (D).

TABELLE 11: Kyphoplastie und Vertebroplastie

(LANGFASSUNG KAPITEL 11.6.)

Offene Beobachtungsstudien und randomisierte unverblindete Studien zeigen konsistent eine in den ersten 3-24 Monaten klinisch relevante zusätzliche schmerzlindernde Wirkung bei Patienten mit frischeren Wirbelkörperfrakturen mit einem Ausgangsschmerzgrad VAS > 5, bei denen eine konservative Schmerztherapie alleine keine ausreichende Linderung erbracht hat (B).

Plazeboanteil unklar, da ähnliche Schmerzlinderung nach einer Scheinoperation in zwei RCTs (B).

Keine Langzeiterfahrungen zu Nutzen/Risiken. Inkonsistente Datenlage bezüglich einer erhöhten Folgefrakturrate (C). Komplikationen: Bis zu 26% asymptotische pulmonale Zementembolien und 72% Leckage bei dünnflüssigem Zement bei Vertebroplastien in einer Studie beschrieben.

Empfehlung: Zentren, die diese Verfahren anwenden, sollten diese nur in Erwägung ziehen

1. bei einem Schmerzscore (VAS) von > 5
2. nach einem erfolglosen, intensiven, dokumentierten konservativen Therapieversuch
3. nach Berücksichtigung anderer Schmerzursachen und
4. dokumentierter interdisziplinärer Einzelfalldiskussion

TABELLE 12: VERLAUFSKONTROLLEN / THERAPIEDAUER*(LANGFASSUNG KAPITEL 12. und 13.)*

Klinische Kontrollen ohne medikamentöse Therapie	<p>Intervalle in Abhängigkeit von den bestehenden bzw. neu aufgetretenen Beschwerden, vorhandenen Risiken, Komorbiditäten sowie dem Ergebnis der früheren Untersuchung/en</p> <p>Aufgaben: u.a. Erfassung von Frakturen, Stürzen, klinischen Hinweisen für Wirbelkörperfrakturen, Umsetzung der Basistherapie, modifizierbaren Frakturrisiken, Gewicht, Größe</p>
DXA-Verlaufsmessungen ohne eine medikamentöse Therapie	<p>Der Zeitabstand von DXA-Wiederholungsmessungen ist davon abhängig, welche Änderung des T-Scores therapierelevant wäre (vgl. Tab. 5)</p> <p>Änderungen von 0,5 SD therapierelevant: erneute Messung nach 12 Monaten</p> <p>Änderung von 1,0 SD therapierelevant: erneute Messung nicht vor Ablauf von 2 Jahren, Adaptierung an das individuelle Risikoprofil</p> <p>Bei T-Score > -1,0 sind in der Regel Messintervalle > 5 Jahre ausreichend</p> <p>Im Falle von zu erwartenden rapiden Knochendichteverlusten (z.B. Glukokortikoidtherapie) sollten hiervon abweichend dem individuellen Risikoprofil des Patienten angepasste Knochendichtekontrollen vorgenommen werden</p>
Auffälligkeiten im Basislabor oder begründeter Verdacht auf Änderungen	Laborkontrollen und ggf. weitere Abklärung
Medikamentöse Osteoporosetherapie	Anfänglich 3-6-monatliche Überprüfung von Verträglichkeit und Adhärenz, regelmäßige Überprüfung von Kontraindikationen
Klinische Hinweise für eine Erkrankungsprogression unter einer medikamentösen Therapie, z.B. neu aufgetretene osteoporotische Frakturen	sofortige Reevaluation durch geeignete Methoden (z.B. DXA, Labor, Röntgen), Überprüfung der Therapieadhärenz. Bei neu aufgetretenen frakturverdächtigen Schmerzen in der WS bzw. bei Abnahme der Körpergröße um mehr als 2 cm seit der Eingangsuntersuchung: bildgebende Untersuchung zur Identifikation einer ersten/einer neuen Wirbelfraktur in Erwägung ziehen.
DXA-Verlaufsmessungen unter einer medikamentösen Therapie	Ein genereller Zusatznutzen einer routinemäßigen Knochendichtekontrolle ist nicht belegt (D). Ein Nichtanstieg der Knochendichte unter einer antiresorptiven Medikation ist vor allem für die oralen Bisphosphonate und Raloxifen kein Hinweis auf eine verminderte fraktursenkende Wirkung (B).

Therapieversagen	<p>Es gibt keine evaluierten Kriterien für ein medikamentöses Therapieversagen. Ein Therapieversagen – mit der Konsequenz der Prüfung der Gründe (z.B. schlechte Adhärenz oder Resorption, Änderung der Risikokonstellation) und ggf. der Umstellung auf eine andere Medikation ist aber zu erwägen:</p> <p>a) wenn es unter einer Therapie mit Bazedoxifen, Bisphosphonaten, Denosumab, Raloxifen oder Strontiumranelat zu einem deutlichen Abfall der DXA-Knochendichte ($\geq 5\%$) kommt (D)</p> <p>b) wenn unter einer Therapie zwei oder mehr osteoporotische Frakturen innerhalb von 3 Jahren auftreten (D)</p>
Therapiewechsel	Der Nutzen eines Therapiewechsels ohne Hinweis auf ein Therapieversagen ist nicht belegt.
Dauer der Basistherapie	Für die Dauer des hohen Frakturrisikos (D)
Dauer der medikamentösen Therapie	<p>Durch den Wegfall eines oder mehrerer Risikofaktoren kommt es vermutlich zu einer entsprechenden Senkung des Frakturrisikos. In diesen Fällen sollte das Frakturrisiko 12-24 Monate nach Wegfall des Risikos erneut evaluiert werden.</p> <p>Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Osteoporose liegt dagegen eine chronische Erkrankung mit einem dauerhaft erhöhten Frakturrisiko vor.</p> <p>Für die meisten Wirkstoffgruppen ist ein rascher Verlust der Wirksamkeit nach Absetzen anzunehmen. Bisphosphonate können dagegen zum Teil eine lange Verweildauer im Knochen haben (s. Langfassung). Für die individuelle Entscheidung einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten sollten Nutzen und Risiken, die Art des Bisphosphonats, die Höhe des Frakturrisikos und der Therapieverlauf mit in die Überlegungen einbezogen werden (D).</p>

Eine Aktualisierung der Leitlinie ist für 2017 vorgesehen. Die aktuelle Gültigkeit der Leitlinie ist der Homepage des DVO zu entnehmen. Für Akutaktualisierungen wird ebenfalls auf die Homepage des DVO (<http://www.dv-osteologie.org>) verwiesen.

LANGFASSUNG

1. Inhalt der Leitlinie, Ziele, Adressaten

Die nachfolgende Leitlinie ist die 2014 auf der Basis der DELBI-Kriterien aktualisierte S3-Leitlinie des Dachverbands Osteologie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter. Der Dachverband Osteologie ist eine multidisziplinäre und länderübergreifende Vereinigung der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz, die sich überwiegend oder mit einem Schwerpunkt mit Knochenerkrankungen beschäftigen (www.dv-osteologie.org). Der Leitlinie liegen systematische Literaturrecherchen bis zum 31. Oktober 2013 und ein interdisziplinärer interner und externer Konsensus-Prozess zugrunde. Einzelheiten zur Aktualisierung sind dem Methodenreport zu entnehmen.

Gegenstand der Leitlinie sind Prävention, Diagnose und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Die Empfehlungen sollen Versorgungsabläufe optimieren, Frakturinzidenzen reduzieren und die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von Patienten mit Frakturen erhalten bzw. verbessern.

Für Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen und Männer bis zum 60. Lebensjahr gilt die Leitlinie nicht. Hier wird auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich die besonderen Formen der Osteoporose bei diesen Personengruppen fallen.

Für Frauen und Männer mit einer schweren Niereninsuffizienz gilt diese Leitlinie ebenfalls nicht. Hier wird auf die Empfehlungen der nephrologischen Fachgesellschaften verwiesen.

Bei den sekundären Osteoporosen gibt es viele diagnostische und therapeutische Besonderheiten, die in dieser Leitlinie nicht dargestellt werden oder für die die allgemeinen Aussagen dieser Leitlinie allenfalls bedingt zutreffen. Auch hier wird auf die besonderen Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen.

Anwenderzielgruppe sind alle Ärzte, die sich als Primärversorger oder Spezialisten klinisch mit Fragestellungen der Osteoporose befassen, sowie alle anderen Personen in Gesundheitsberufen, die mit der Diagnostik und Therapie der Osteoporose befasst sind.

Die Empfehlungen der Leitlinie gelten nur dann, wenn damit diagnostische oder therapeutische Konsequenzen verbunden sind.

Die Empfehlung der Leitlinien können bzw. müssen in ärztlicher Einzelfallentscheidung modifiziert werden, sofern patientenindividuelle Gründe dieses erfordern.

Die Leitlinie gibt bezüglich der wissenschaftlichen Evidenz sowie Indikationen, Kontraindikationen und erwünschten sowie unerwünschten Wirkungen von Medikamenten mit Ausnahme von Strontiumranelat den Kenntnisstand bis zum 31. Oktober 2013 wieder.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Die Benutzer der Leitlinie werden aufgefordert, die aktuellen Beipackzettel und die Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle der in der Leitlinie gegebenen Informationen und in Bezug auf mögliche Änderungen seit Oktober 2013 heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) sind in der Leitlinie nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die Leitlinie ist in allen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des DVO unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche

Genehmigung des DVO reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Über die allgemeinen Empfehlungen der Leitlinie hinaus sind die jeweiligen länderübergreifenden und länderspezifischen Vorgaben und Zulassungen in Hinblick auf Medizinprodukte, Strahlenschutz und die Anwendung von Medikamenten zu beachten.

2. Definition der Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen (1,2). Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, liegt eine manifeste Osteoporose vor.

Die klinische Bedeutung der Osteoporose liegt im Auftreten von Knochenbrüchen und deren Folgen. Die klinische Diagnose einer Osteoporose stützt sich weitgehend auf eine niedrige Knochendichte als einer wesentlichen Komponente der Osteoporose. Die Definition der Osteoporose und die nachfolgenden Empfehlungen tragen aber der Tatsache Rechnung, dass neben einer niedrigen Knochendichte mikroarchitektonische Schwächen, die zum Teil indirekt über klinische Risikofaktoren erfassen werden können (3) (siehe Kapitel 5.1-5.3), und extraossäre Faktoren, wie z.B. Stürze (siehe Kapitel 5.1.6), wesentlich zu der vermehrten Knochenbrüchigkeit bei einer Osteoporose beitragen. Diese Faktoren haben eine hohe Relevanz in Bezug auf nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen zur Reduktion des Frakturrisikos.

Nach der operationalen Definition der WHO aus dem Jahr 1994 liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) um $\leq -2,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert einer 20-29-jährigen Frau abweicht (2). Die in Standardabweichungen angegebene Abweichung der Knochendichte von der einer 20-29-jährigen Frau wird als T-Score bezeichnet. Diese operationale Definition kann auf Männer ab dem 50. Lebensjahr übertragen werden. Alle Aussagen zu T-Scores bei Männern in dieser Leitlinie beziehen sich auf ein männliches Referenzkollektiv für den T-Score. Es ist zu beachten, dass je nach Verwendung eines weiblichen oder männlichen Referenzkollektivs für Männer die Bedeutung der T-Scores bei Männern unterschiedlich ist (4, 5).

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

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

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

(3) Parkinson IH, Fazzalari NL. Interrelationships between structural parameters of cancellous bone reveal accelerated structural change at low bone volume. J Bone Miner Res. 2003, 18(12):2200-5. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(4) Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsmann AB, Kendler DL, McClung M, Miller PD, Watts NB.; International Society for Clinical Densitometry Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. J Clin Densitom. 2006 Jan-Mar;9(1):22-30. Epub 2006 May 12.

(5) <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/> 15.08.2013

3. Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose und ihrer Folgen, sozioökonomische Relevanz

Zur Prävalenz der Osteoporose auf der Grundlage der WHO-Definition einer erniedrigten Knochendichtemessung (DXA T-Score $\leq -2,5$) gibt es für Deutschland nur wenige Daten. In der EPOS Studie lag die Prävalenz bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50-60 Jahren bei etwa 15%. Sie stieg im Alter von mehr als 70 Jahren auf 45% an. Bei den Männern betrug die Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte am Schenkelhals im Alter von 50- bis 60 Jahren 2,4% und stieg im Alter von mehr als 70 Jahren auf 17% an (1) (C).

In einer retrospektiven Analyse von Versicherten der Techniker Krankenkasse im Jahr 2009 hatten 14% der Versicherten (24% der Frauen und 6% der Männer) die Diagnose einer Osteoporose, osteoporotischer Frakturen oder eine Osteoporosemedikation. Extrapoliert man diese Zahlen auf die Gesamtbevölkerung, würde dies einer geschätzten Prävalenz von 6,3 Millionen Osteoporosepatienten entsprechen. 52% der so charakterisierten Personen erlitten in einem 3-jährigen Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2009 Frakturen (2) (C).

Die jährliche Inzidenz von Hüftfrakturen betrug in Deutschland im Jahr 2004 bei den 50-59-jährigen Frauen 0,045%, bei den 60-64-jährigen Frauen 0,095%, bei den 65-69-jährigen

Frauen 0,155%, bei den 70-74-jährigen Frauen 0,351%, bei den 75-79-jährigen Frauen 0,767%, bei den 80-84-jährigen Frauen 1,556%, bei den 85-89-jährigen Frauen 2,54% und bei den 90-jährigen und älteren Frauen 3,55% (3) (B).

Bei den Männern betrug die jährliche Inzidenz von Hüftfrakturen in Deutschland im Jahr 2004 bei den 60-64-jährigen Männern 0,086 %, bei den 65-69-jährigen Männern 0,116%, bei den 70-74-jährigen Männern 0,205%, bei den 75-79-jährigen Männern 0,362%, bei den 80-84-jährigen Männern 0,797%, bei den 85-89-jährigen Männern 1,37% und bei den 90-jährigen und älteren Männern 2,00% (3) (B).

Zwischen 1995 und 2010 nahm die Zahl der Patienten in Deutschland mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Hüftfraktur von 99.146 auf 128.240 zu. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Region ergab sich insgesamt kein signifikanter Trend während dieser Beobachtungsphase, es ließen sich aber Änderungen der Inzidenzrate in einzelnen Untergruppen feststellen (4) (B).

Rapp et al. fanden in deutschen Seniorenheimen eine Inzidenz von proximalen Femurfrakturen von 5,1% Personen-Jahre bei Frauen und 3,3% Personen-Jahre bei Männern. Die Inzidenz nahm mit dem Alter zu und war in den ersten Monaten nach der Aufnahme am höchsten (5, 6) (B).

Inzidenzdaten zu Wirbelkörperfrakturen gibt es für Deutschland nur in begrenztem Umfang. Zur Abschätzung des absoluten Risikos von radiographischen Wirbelkörperfrakturen und zur Abschätzung des kombinierten 10-Jahresfrakturrisiko für proximale Femurfrakturen und radiographische Wirbelkörperfrakturen wurden deshalb für die jetzige Version der Leitlinie weiterhin Frakturdaten der Schweiz und der Niederlande (Rotterdam Studie), sowie Daten der „European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)“, an der auch deutsche Zentren beteiligt waren, zugrundegelegt, die die Grundlage des Frakturvorhersagemodells der DVO-Leitlinie 2006 gebildet haben. Einzelheiten sind in der Leitlinienversion 2006 beschrieben (7,8).

Die Inzidenzen von Wirbelkörperfrakturen könnten sich zukünftig bei weiter limitiert vorliegenden epidemiologischen Daten näherungsweise über die Inzidenz von Hüftfrakturen abschätzen lassen unter den Prämissen, dass das Verhältnis der Frakturarten international näherungsweise ähnlich ist (9-11), und dass die Inzidenz radiographischer Wirbelkörperfrakturen etwa 2,5-fach höher ist als die Zahl der klinischen Wirbelkörperfrakturen (12).

Basierend auf nationalen epidemiologischen Daten des Schweizer Bundesamtes für Statistik zu hospitalisierten Frakturpatienten aus dem Jahr 2000, den Ergebnissen einer prospektiven Kohorte von Frakturpatienten aus dem Jahr 2006, und Mortalitätsinzidenzen wurde die Inzidenz von Major Osteoporotic Fractures im Alter von 50 und mehr Jahren in der Schweiz auf 773 pro 100.000 bei Männern und 2.078 pro 100.000 bei Frauen geschätzt. Die korrespondierenden Lebenszeitwahrscheinlichkeiten für eine Major Osteoporotic Fracture wurden bei einem 50-jährigen Mann auf 20,2% und bei einer 50-jährigen Frau auf 51,3% geschätzt (13).

Die nichtvertebralen Frakturen sind überwiegend sturzbedingt (14). Die Wirbelkörperbrüche treten z.T. unter Alltagstätigkeiten auf (14). Sie sind bei älteren Personen, insbesondere bei Männern, aber ebenfalls oft sturzbedingt (14,15).

Analysen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz weisen auf eine hohe sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose in diesen Ländern hin (16-19).

(1) Scheidt-Nave C, Banzer D, Abendroth K Schlussbericht Multizentrische Studie zu Verteilung, Determination und prädiktivem Wert der Knochendichte in der deutschen Bevölkerung Förderprojekt des Bundesministeriums für Forschung und Technologie Förderkennzeichen 01KM 9304/0, 1997; 1-45. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(2) Hadji P1, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. Dtsch Arztebl Int. 2013 Jan; 110(4):52-7. doi: 10.3238/arztebl.2013.0052. Epub 2013 Jan 25. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(3) Icks A1, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2008; Aug; 19(8):1139-45. Epub 2007 Dec 18. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(4) Icks A1, Arend W, Becker C, Rapp K, Jungbluth P, Haastert B. Incidence of hip fractures in Germany, 1995-2010. *Arch Osteoporos.* 2013; 8(1-2):140. doi: 10.1007/s11657-013-0140-5. Epub 2013 May 15. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(5) Rapp K1, Becker C, Lamb SE, Icks A, Klenk J. Hip fractures in institutionalized elderly people: incidence rates and excess mortality. *J Bone Miner Res.* 2008; Nov;23(11):1825-31. doi: 10.1359/jbmr.080702 **Evidenzgrad 2b Oxford**

(6) Rapp K1, Lamb SE, Klenk J, Kleiner A, Heinrich S, König HH, Nikolaus T, Becker C. Fractures after nursing home admission: incidence and potential consequences. *Osteoporos Int.* 2009; Oct;20(10):1775-83. doi: 10.1007/s00198-009-0852-y. Epub 2009 Feb 24, **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

(9) Kanis JA1, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000; 11(8):669-74. **Evidenzgrad 2b, Oxford**

(10) Pfeilschifter J, Cooper C, Watts NB, Flahive J, Saag KG, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat R, Compston JE, Díez-Pérez A, LaCroix AZ, Netelenbos JC, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES. Regional and age-related variations in the proportions of hip fractures and major fractures among postmenopausal women: the Global Longitudinal

Study of Osteoporosis in Women. *Osteoporos Int.* 2012; Aug;23(8):2179-88. doi: 10.1007/s00198-011-1840-6. Epub 2011 Nov 16., **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Lix LM1, Azimae M, Osman BA, Caetano P, Morin S, Metge C, Goltzman D, Kreiger N, Prior J, Leslie WD. Osteoporosis-related fracture case definitions for population-based administrative data. *BMC Public Health.* 2012; May 18;12:301. doi: 10.1186/1471-2458-12-301., **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Fink HA1, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, Black DM, Ensrud KE; Fracture Intervention Trial Research Group. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res.* 2005; Jul;20(7):1216-22. Epub 2005 Mar 21. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(13) Lippuner K1, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int.* 2009 Jul;20(7):1131-40. doi: 10.1007/s00198-008-0779-8. Epub 2008 Oct 31. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(14) Aline G. Costa, Allison Wyman, Ethel S. Siris, Nelson B. Watts, Stuart Silverman, Kenneth G. Saag, Christian Roux, Maurizio Rossini, Johannes Pfeilschifter, Jeri W. Nieves, J. Coen Netelenbos, Lyn March, Andrea Z. LaCroix, Frederick H. Hooven, Susan L. Greenspan, Stephen H. Gehlbach, Adolfo Díez-Pérez, Cyrus Cooper, Juliet E. Compston, Roland D. Chapurlat, Steven Boonen, Frederick A. Anderson, Jr, Jonathan D. Adachi, Silvano Adami. When, Where and How Osteoporosis-Associated Fractures Occur: An Analysis from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) *PLoS One.* 2013; 8(12): e83306. Published online 2013 December 11. doi: 10.1371/journal.pone.0083306, **Evidenzgrad 1b Oxford**

(15) Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Fink HA, Bauer DC, Cawthon PM, Lambert LC, Orwoll ES; for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int.* 2008; 19(5):615-623. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(16) Bleibler F, Konnopka A, Benzinger P, Rapp K, König HH. The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany--a demographic simulation model. *Osteoporos Int.* 2013; Mar;24(3):835-47. doi: 10.1007/s00198-012-2020-z. Epub 2012 Jul 14. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(17) Dimai HP, Redlich K, Peretz M, Borgström F, Siebert U, Mahlich J. Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *Health Econ Rev.* 2012; Jun 27;2(1):12. doi: 10.1186/2191-1991-2-12. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(18) Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; Jan;110(4):52-7. doi: 10.3238/arztebl.2013.0052. Epub 2013 Jan 25. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(19) Lippuner K1, Grifone S, Schwenkglenks M, Schwab P, Popp AW, Senn C, Perrelet R. Comparative trends in hospitalizations for osteoporotic fractures and other frequent diseases between 2000 and 2008. *Osteoporos Int.* 2012 Mar;23(3):829-39. doi: 10.1007/s00198-011-1660-8. Epub 2011 May 28. **Evidenzgrad 2b Oxford**

4. Klinik der Osteoporose

Die Klinik der Osteoporose ist durch Frakturen und ihre Folgen geprägt. Klinische Symptome der Osteoporose, die Frakturen vorausgehen, sind nach Ansicht der Leitliniengruppe in Bezug auf eine kausale Beziehung nicht sicher belegt (1) (D).

Osteoporose-assoziierte Frakturen führen bei Frauen und Männern zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (2-5) (A). Diese ist im ersten Jahr nach der Fraktur am

stärksten ausgeprägt. Folgen der Frakturen sind akute und chronische Schmerzen, funktionelle Einschränkungen (6-10) und eine Zunahme von Refluxbeschwerden (11).

Osteoporose-assoziierte periphere Frakturen und Wirbelkörperfrakturen sind bei Frauen und Männern mit einer erhöhten Mortalität verbunden (12-19) (A). Der Mortalitätsanstieg ist im ersten Jahr nach der Fraktur am höchsten.

Eine niedrige Knochendichte ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die Kausalität ist nicht ausreichend geklärt (20-24) (A).

(1) Wilson S1, Sharp CA, Davie MW. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2012; Dec;23(12):2749-68. doi: 10.1007/s00198-012-2050-6. Epub 2012 Jul 20. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(2) Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, Lunsjo K, Thorngren KG, Sernbo I, Rehnberg C, Jonsson B. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2006; 17(5):637-50. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK, Cannata JB, Eastell R, Felsenberg D, Gennari C, Johnell O, Kanis JA, Kiss C, Masaryk P, Naves M, Poor G, Raspe H, Reid DM, Reeve J, Stepan J, Todd C, Woolf AD, O'Neill TW. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2004; Feb;15(2):113-9. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(4) Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16(5):447-55. **Evidenzgrad 3a Oxford**

(5) Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005; Dec;16(12):2175-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(6) Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int.* 2009; Jun;20(6):853-68. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(7) Edwards BJ, Song J, Dunlop DD, Fink HA, Cauley JA. Functional decline after incident wrist fractures--Study of Osteoporotic Fractures: prospective cohort study. *BMJ.* 2010; Jul 8;341:c3324. doi: 10.1136/bmj.c3324. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(8) Morin S, Lix LM, Azimaee M, Metge C, Majumdar SR, Leslie WD. Institutionalization following incident non-traumatic fractures in community-dwelling men and women. *Osteoporos Int.* 2012 Sep;23(9):2381-6. doi: 10.1007/s00198-011-1815-7. Epub 2011 Oct 19. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(9) Hiligsmann M, Ethgen O, Richey F, Reginster JY. Utility Values Associated with Osteoporotic Fracture: A Systematic Review of the Literature. *Calcif Tissue Int.* 2008 82:288-292]. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(10) Silverman S1, Viswanathan HN, Yang YC, Wang A, Boonen S, Ragi-Eis S, Fardellone P, Gilchrist N, Lips P, Nevitt M, Palacios Gil-Antuñano S, Pavelka K, Revicki D, Simon J, Macarios D, Siris ES. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporos Int.* 2012; Apr;23(4):1361-9. doi: 10.1007/s00198-011-1720-0. Epub 2011 Jul 19. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Miyakoshi N, Kasukawa Y, Sasaki H, Kamo K, Shimada Y. Impact of spinal kyphosis on gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009; Jul; 20 (7): 1193-8. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Ismail AA; O'Neill TW; Cooper C; et al Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 1998; 8:291-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(13) Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2004; Feb;15(2):108-12. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(14) Kado, D. M., Duong, T., Stone, K. L., Ensrud, K. E., Nevitt, M. C., Greendale, G. A., Cummings, S. R. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 589-94. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(15) Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jonsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004; Jan;15(1):38-42. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(16) Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med.* 2010; Mar 16;152(6):380-90. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(17) Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; May;24(5):1689-96. Epub 2012 Dec 5. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(18) Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009; Oct;20(10):1633-50. Epub 2009 May 7. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(19) Ioannidis G1, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, Kennedy CC, Prior JC, Olszynski WP, Davison KS, Goltzman D, Thabane L, Gafni A, Papadimitropoulos EA, Brown JP, Josse RG, Hanley DA, Adachi JD. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ.* 2009; Sep 1;181(5):265-71. doi: 10.1503/cmaj.081720. Epub 2009 Aug 4. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(20) Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'neill WW, Yerkey M, Boura J, Kleerekoper M, Dickinson CZ. Usefulness of Bone Mineral Density to Predict Significant Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2005; 96(8):1059-1063. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(21) Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005; Nov;20(11):1912-20. Epub 2005 Jul 18. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(22) Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, Pedersen NL, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA.* 2009; Oct 21;302(15):1666-73. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(23) Shen C1, Deng J, Zhou R, Chen J, Fan S, Li Z, Hu Y, Zhong Q. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Am J Cardiol.* 2012; Oct 15;110(8):1138-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.053. Epub 2012 Jul 3., **Evidenzgrad 1b Oxford**

(24) Jensky NE1, Hyder JA, Allison MA, Wong N, Aboyans V, Blumenthal RS, Schreiner P, Carr JJ, Wassel CL, Ix JH, Criqui MH. The association of bone density and calcified atherosclerosis is stronger in women without dyslipidemia: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Bone Miner Res.* 2011; Nov;26(11):2702-9. doi: 10.1002/jbmr.469. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5. Klinische Einzelrisikofaktoren für osteoporotische Frakturen

Im Folgenden werden klinische Risikofaktoren vorgestellt und definiert, die sich in prospektiven Studien als mindestens 1,5-fach erhöhtes relatives Frakturrisiko für mindestens eine der folgenden osteoporotischen Frakturlokalisationen erwiesen haben: Wirbelkörperfrakturen (klinisch oder radiographisch), Hüftfrakturen, Major Osteoporotic Fractures (Oberarmfrakturen, Unterarmfrakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen), und/oder osteoporotische Gesamtkrakturen. Als mäßiges Risiko wurde von

der Leitliniengruppe ein relatives Risiko bis 3-fach gewertet, als starkes Risiko ein relatives Risiko ≥ 3 -fach.

5.1. Allgemeine Risiken

5.1.1. Lebensalter

Bei beiden Geschlechtern wird das Frakturrisiko maßgeblich vom Lebensalter bestimmt (1-8) (A). Für die verschiedenen Frakturlokalisationen fallen die Altersbeziehungen allerdings z. T. unterschiedlich aus (9).

Für Deutschland stehen Daten zur Inzidenz von Hüftfrakturen zur Verfügung, die für Männer und Frauen einen Anstieg der Inzidenz zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr um das 2-4-fache pro Dekade zeigen (10-11). Ähnliche Anstiege der Inzidenz von Hüftfrakturen um das 2-4-fache pro Dekade zeigen sich auch in epidemiologischen Studien (12-14).

Die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen verdoppelt sich in etwa pro Dekade bei Männern und Frauen (1-8).

Bei den Unterarmfrakturen und den Humerusfrakturen zeigt sich ebenfalls ein Anstieg der Inzidenz mit dem Lebensalter, der pro Dekade aber geringer ausfällt als bei den Wirbelkörper- und den Hüftfrakturen (1-8).

Für die gesamte Gruppe der Major Osteoporotic Fractures (Hüftfrakturen, Wirbelkörperfrakturen, Oberarmfrakturen, Unterarmfrakturen) zeigt sich pro Dekade zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr bei Männern und Frauen in etwa eine Verdopplung der Inzidenz (1-8).

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

- (1) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001; 12:989-995. **Evidenzgrad 1b Oxford**

- (2) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk *Osteoporos Int.* 2005; Jun;16(6):581-9. Epub 2004 Dec 23. **Evidenzgrad 1a Oxford**

- (3) van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2004; Jul;19(7):1172-80. Epub 2004 Feb 23. **Evidenzgrad 1b Oxford**

- (4) [No authors listed] Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; Apr;17(4):716-24. **Evidenzgrad 1bOxford**

- (5) Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsman A, Josse RG, Khan A, Lentle BC, Levesque J, Lyons DJ, Tarulli G, Brown JP. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada: a shift to absolute fracture risk assessment. *J Clin Densitom.* 2007; Apr-Jun;10(2):120-3. Epub 2007 Feb 16. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (6) Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk , *Osteoporos Int.* 2006; 17(3):471-7. Epub 2005 Oct 28. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

(8) Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fractures in non-osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; Mar;92(3):955-62. Epub 2006 Dec 12. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(9) Fitzgerald G, Boonen S, Compston JE, Pfeilschifter J, Lacroix AZ, Hosmer DW Jr, Hooven FH, Gehlbach SH; for the GLOW Investigators. Differing risk profiles for individual fracture sites: Evidence from the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res.* 2012; Sep;27(9):1907-15. doi: 10.1002/jbmr.1652., **Evidenzgrad 2b Oxford**

(10) Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2008; Aug;19(8):1139-45. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Icks A, Arend W, Becker C, Rapp K, Jungbluth P, Haastert B. Incidence of hip fractures in Germany, 1995-2010. *Arch Osteoporos.* 2013; 8(1-2):140. doi: 10.1007/s11657-013-0140-5. Epub 2013 May 15. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000; 11(8):669-74. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(13) Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, Pasco JA, Martin TJ, Skoric B, Nicholson GC, Kotowicz MA. Age- and gender-specific rate of fractures in Australia: a population-based study. *Osteoporos Int.* 1999;10(3):240-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(23) Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol*. 2001; Mar 15;153(6):587-95. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

Evidenzgrad 1b Oxford

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

5.1.2 Geschlecht

Das Verhältnis von Hüftfrakturen in Deutschland zwischen Männern und Frauen war 2004 0,90 im Alter von 60-64 Jahren, 0,74 im Alter von 65-69 Jahren, 0,57 im Alter von 70-74 Jahren, 0,47 im Alter von 75-79 Jahren, 0,51 im Alter von 80-85 Jahren, 0,53 im Alter von 86-90 Jahren und 0,56 im Alter von 90 und mehr Jahren (1).

In Kanada betrug das Verhältnis von Hüftfrakturen zwischen Männern und Frauen im Jahr 2005 0,77 im Alter von 60-64 Jahren, 0,65 im Alter von 65-69 Jahren, 0,59 im Alter von 70-74 Jahren, 0,53 im Alter von 75-79 Jahren, 0,52 im Alter von 80-84 Jahren, 0,57 im Alter von 85-90 Jahren und 0,61 im Alter von 90 und mehr Jahren (2).

In dem schwedischen Malmö-Frakturegister betrug das Verhältnis von Hüftfrakturen zwischen Männern und Frauen 0,36 im Alter von 60-64 Jahren, 0,64 im Alter von 65-69 Jahren, 0,54 im Alter von 70-74 Jahren, 0,48 im Alter von 75-79 Jahren, 0,70 im Alter von 80-84 Jahren und 0,45 im Alter von 85-89 Jahren (3).

In der EPOS-Studie hatten die Frauen nach Adjustierung für das Alter ein zweifach erhöhtes Risiko für radiographische vertebrale Frakturen im Vergleich zu den Männern (relatives Risiko 2,3; 95% KI 1,5–3,6) (4).

In dem schwedischen Malmö-Frakturegister betrug das Verhältnis von klinischen Wirbelkörperfrakturen zwischen Männern und Frauen 0,74 im Alter von 60-64 Jahren, 0,55

im Alter von 65-69 Jahren, 0,64 im Alter von 70-74 Jahren, 0,56 im Alter von 75-79 Jahren, 0,80 im Alter von 80-84 Jahren und 0,73 im Alter von 85-89 Jahren (3).

Die Inzidenz von peripheren Frakturen ohne Schenkelhalsfrakturen betrug in der Dubbo Studie 1615 pro 100.000 Personenjahre bei den Männern versus 2372 pro 100.000 Personenjahre bei den Frauen (relatives Risiko 0,68) (5).

Cummings et al. haben für Männer und Frauen ≥ 65 Jahre die Inzidenzen von nichtvertebralen Frakturen zwischen den männlichen Teilnehmern der MrOs-Studie und den weiblichen Teilnehmer der SOF-Studie verglichen. Während eines 4,4-jährigen Follow-ups hatten 5,9% der Männer eine nichtvertebrale Fraktur. In einem ähnlichen Zeitraum hatten 14,9% der Frauen eine nichtvertebrale Fraktur (relatives Risiko 0,39) (6).

Die Inzidenz von distalen Radiusfrakturen war in der Dubbo-Studie 244 pro 100.000 Personenjahre bei den Männern und 617 pro 100.000 Personenjahre bei den Frauen (Hazard Ratio 0,39) (5).

In dem schwedischen Malmö-Frakturregister betrug das Verhältnis von distalen Unterarmfrakturen zwischen Männern und Frauen 0,25 im Alter von 60-64 Jahren, 0,41 im Alter von 65-69 Jahren, 0,10 im Alter von 70-74 Jahren, 0,17 im Alter von 75-79 Jahren, 0,21 im Alter von 80-84 Jahren und 0,23 im Alter von 85-89 Jahren (3).

Die Inzidenz von proximalen Humerusfrakturen war in der Dubbo-Studie 244 pro 100.000 Personenjahre bei den Männern versus 339 pro 100.000 Personenjahre bei den Frauen (Hazard Ratio 0,71) (5).

In dem schwedischen Malmö-Frakturregister betrug das Verhältnis von proximalen Humerusfrakturen zwischen Männern und Frauen 0,47 im Alter von 60-64 Jahren, 0,26 im Alter von 65-69 Jahren, 0,53 im Alter von 70-74 Jahren, 0,28 im Alter von 75-79 Jahren, 0,40 im Alter von 80-84 Jahren und 0,45 im Alter von 85-89 Jahren (3).

In der CaMos-Studie betrug das 10-Jahresfrakturrisiko für Männer ≥ 50 Jahre 7,9% (95% KI 6,7–9,4) und bei den Frauen ≥ 50 Jahre 15,0% (95% KI 13,9–16,1) (Quotient 0,53) (2).

In der EPOS-Studie hatten die Frauen nach Adjustierung für das Alter ein zweifach erhöhtes Risiko für radiographische vertebrale Frakturen im Vergleich zu den Männern (relatives Risiko 2,3; 95% KI 1,5–3,6). Nach Adjustierung für die Knochendichte an der Wirbelsäule ließ sich dieser Unterschied nicht mehr nachweisen (relatives Risiko 1,1; 95% KI 0,6–1,9), obwohl der Unterschied bei einer Adjustierung für die Knochendichte am Femurhals erhalten blieb (relatives Risiko 1,9 ; 95% KI, 1,1–3,3) (4).

In der CaMOS-Studie ließ sich bei einem Modell mit gleicher Verwendung des Referenzkollektivs und der Standardabweichung für Frauen und Männer für die Knochendichte kein signifikanter Einfluß des Geschlechts auf das Risiko für klinische Frakturen nach Adjustierung für die Knochendichte am proximalen Gesamtfemur und das Lebensalter nachweisen (Hazard ratio 0,97; 95% KI 0,78–1,20). Bei Verwendung eines geschlechtsspezifischen Referenzmodells fanden sich deutliche Unterschiede in der adjustierten Frakturrate für Frauen und Männer (Hazard ratio 0,66; 95% CI 0,54–0,81) (7).

Bei dem Vergleich der SOF-Studie mit der MrOS-Studie für Männer und Frauen ≥ 65 Jahre hatten die Männer auch nach geschlechtsspezifischer Adjustierung für die T-Scores am Femur ein niedrigeres Frakturrisiko für nichtvertebrale Frakturen als die Frauen. Das Frakturrisiko der Männer näherte sich erst ab einem Alter von 80 Jahren dem der Frauen an (6).

Zusammenfassend sind die Inzidenzen von Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und klinischen Frakturen gesamt bei Männern in einem Alter von 60 und mehr Jahren in etwa halb so hoch als bei den Frauen im gleichen Lebensalter.

Nach Adjustierung für den Absolutwert der Knochendichte scheint das Frakturrisiko bei Männern und Frauen aber ähnlich zu sein. Je nach Verwendung eines geschlechtsspezifischen T-Scores oder eines auf ein weibliches Normkollektiv bezogenen T-Scores ist das Risiko bei Männern und Frauen nach Adjustierung für den T-Score bei Männern etwa halb so hoch oder ähnlich wie bei Frauen. Die epidemiologischen Daten sind hier allerdings nicht vollständig konsistent.

(1) Icks A1, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2008; Aug;19(8):1139-45. Epub 2007 Dec 18, **Evidenzgrad 1b Oxford.**

(2) Leslie WD, Berger C, Langsetmo L, Lix LM, Adachi JD, Hanley DA, Ioannidis G, Josse RG, Kovacs CS, Towheed T, Kaiser S, Olszynski WP, Prior JC, Jamal S, Kreiger N, Goltzman D; Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int.* 2011; Jun;22(6):1873-83. doi: 10.1007/s00198-010-1445-5. Epub 2010 Oct 22, **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Kanis JA1, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000; 11(8):669-74. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(4) [No authors listed] The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res.* 2002; Dec;17(12):2214-21. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(5) Jones G1, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int.* 1994; Sep;4(5):277-82. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(6) Cummings SR1, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Groups; Study of Osteoporotic Fractures Research Groups. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res.* 2006; Oct;21(10):1550-6. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(7) Langsetmo L1, Leslie WD, Zhou W, Goltzman D, Kovacs CS, Prior J, Josse R, Olszynski WP, Davison KS, Anastassiades T, Towheed T, Hanley DA, Kaiser S, Kreiger N; CaMOS Research Group. Using the same bone density reference database for men and women provides a simpler estimation of fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2010; Oct;25(10):2108-14. doi: 10.1002/jbmr.112. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.1.3 Wirbelkörperfrakturen

Das Risiko für inzidente Frakturen nimmt bei Frauen und Männern kontinuierlich mit der Anzahl und dem Schweregrad von Wirbelkörperfrakturen zu. Dies wurde für klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen (1-10) (A), aber auch für Wirbelkörperfrakturen als radiologischer Zufallsbefund (11-13) (B) gezeigt. Zwei oder mehr Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant (20-25% Höhenminderung) bzw. eine oder mehrere Wirbelkörperfrakturen 2. oder 3. Grades nach Genant (25-40% bzw. > 40% Höhenminderung) sind in der Regel ein starker Risikofaktor für weitere osteoporotische Frakturen, (relatives Risiko von 2-fach bis > 10-fach) es sei denn, andere Ursachen für diese Deformierungen sind wahrscheinlicher.

Ausgenommen sind Wirbelkörperfrakturen nach einem hochenergetischen Trauma, sowie nicht frakturbedingte Wirbelkörperverformungen (D).

Singuläre Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant (20-25% Höhenminderung) mit einer Deckplattenimpression sind mit einem mäßigen Risiko für osteoporotische Folgefrakturen verbunden (A). Eine Metaanalyse der Placeboarme von vier RCTs von klinischen Phase-3-Studien mit 7.623 Frauen und 20.000 Patientinnen-Jahren zeigt für Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant ein Folgerisiko für radiographische vertebrale Frakturen von 2,17 (95% KI 1,7-2,76), für klinische vertebrale Frakturen von 2,5 (95% KI 1,6-3,8), für nichtvertebrale Frakturen von 1,08 (95% KI 0,86-1,36), und für alle klinischen Frakturen von 1,24 (95% KI 1,01-1,52) (14). Bezüglich der Abschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos kommt den singulären Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant daher nicht die gleiche prognostische Bedeutung zu wie multiplen Frakturen 1. Grades und Frakturen 2. und 3. Grades nach Genant, so dass die Leitliniengruppe die singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades nach Genant mit einer Deckplattenimpression prognostisch als moderaten Risikofaktor bewertet hat. Eine Basisdiagnostik wird aber von der Leitliniengruppe bei allen Patienten mit einer klinisch manifesten Wirbelkörperfraktur 1. Grades nach Genant empfohlen (D). Die Leitliniengruppe ist der Auffassung, dass bei inzidentell gefundenen Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant ohne Klinik Einzelfallentscheidungen bezüglich einer Basisdiagnostik möglich sind.

Singuläre, anteriore Höhenminderungen 1. Grades nach Genant ohne eine Deckplattenimpression bedingen dagegen nach Meinung der Leitliniengruppe wahrscheinlich kein erhöhtes Risiko für Folgefrakturen (15).

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

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

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

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

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

- (6) Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003; Oct;33(4):522-32. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (7) Van Der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2004; Jul;19(7):1172-1180. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (8) Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007; 18(12):1617-24. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (9) Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, Nevitt MC, Cummings SR. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA*. 2007; Dec 19;298(23):2761-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (10) Cooper C, Atkinson EJ, O Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res*. 1992; 7:221-227. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (11) Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int*. 2000; 11(7):577-82. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (12) Majumdar SR, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, Siminoski KG, Hanley DA, Rowe BH. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med*. 2005; Apr 25;165(8):905-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (13) Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res*. 2005; Aug;20(8):1349-55. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(14) Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2014; Jan;25(1):235-41. doi: 10.1007/s00198-013-2460-0. Epub 2013 Aug 22. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(15) Ferrar L, Roux C, Reid DM, Felsenberg D, Glüer CC, Eastell R. Prevalence of non-fracture short vertebral height is similar in premenopausal and postmenopausal women: the osteoporosis and ultrasound study. *Osteoporos Int.* 2012; Mar;23(3):1035-40. doi: 10.1007/s00198-011-1657-3. Epub 2011 May 25. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.1.4 Nichtvertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr

Singuläre nichtvertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr sind bei Frauen und Männern ein mäßiger, von Knochendichte und Alter unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen (relatives Risiko vor und nach Adjustierung ca. 1,9-fach) (1-20) (A). Ausgenommen hiervon sind Sprunggelenksfrakturen, Frakturen der Finger, Zehen und Schädelfrakturen, die vermutlich nicht mit einem erhöhten Risiko osteoporosetypischer Frakturen assoziiert sind (21) (C). Eine Analyse der Daten der GLOW-Studie zeigt bei postmenopausalen Frauen für die Selbstangabe von multiplen nichtvertebralen Frakturen in der Vorgeschichte eine graduelle Zunahme des Risikos für Folgefrakturen mit der Zahl der Vorfrakturen, so dass 2 Vorfrakturen bereits ein starker Risikofaktor für Folgefrakturen und 3 und mehr Vorfrakturen ein sehr starker Risikofaktor für Folgefrakturen waren (22) (C). Da es keine weiteren Studien zum Einfluss der Zahl der peripheren Vorfrakturen auf das Frakturrisiko gibt und Daten für Männer nicht vorliegen, sollte die Bewertung multipler Vorfrakturen in den letzten 10 Jahren als starker Risikofaktor für die Einbeziehung in die Therapieentscheidung nach Auffassung der Leitliniengruppe eine Einzelfallentscheidung bleiben.

Das Frakturrisiko scheint in den ersten 12 Monaten nach dem Frakturereignis am höchsten zu sein. Bei länger zurückliegenden Frakturen ließ sich in einer Studie eine Erhöhung des Folgefrakturrisikos nur für die Gruppe der Major Osteoporotic Fractures (i.e. klinische Wirbelkörperfrakturen, proximaler Femur, distaler Radius, Humerus) nachweisen (23) (C).

Die Leitliniengruppe empfiehlt daher, baldmöglichst nach einem solchen niedrigtraumatischen Frakturereignis eine Basisdiagnostik durchzuführen.

(1) Chapurlat RD, Bauer DC, Nevitt M, Stone K, Cummings SR. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Osteoporos Int.* 2003; Feb;14(2):130-6. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Chu SP, Kelsey JL, Keegan TH, Sternfeld B, Prill M, Quesenberry CP, Sidney S. Risk factors for proximal humerus fracture. *Am J Epidemiol.* 2004; Aug 15;160(4):360-7. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(3) Colon-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, Fredman L, Magaziner J, Zimmerman S, Lyles KW. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int.* 2003; Nov; 14(11):879-83. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(4) Cuddihy M-T, Gabriel SE, Crowson CS, O’Fallon WM, Melton III LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1999; 9:469-475. **Evidenzgrad 2 b Oxford**

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

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

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

(8) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A,

Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004; Aug;35(2):375-82. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(9) Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR; Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003; Nov;18(11):1947-54. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(10) Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, Bowman PJ, Ensrud KE. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2004; Sep;52(9):1479-86. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

(12) van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? a British cohort study. *Osteoporos Int*. 2002; 13:624-629. **Evidenzgrad 2 b Oxford**

(13) Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporos Int*. 2006; 17(3):471-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

(15) Ismail AA, Silman AJ, Reeve J, Kaptoge S, O'Neill TW, Rib fractures predict incident limb fractures: results from the European prospective osteoporosis study. *Osteoporos Int*. 2006; 17(1):41-5. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (16) Schott AM, Hans D, Duboeuf F, Dargent-Molina P, Hajri T, Breart G, Meunier PJ. Quantitative ultrasound parameters as well as bone mineral density are better predictors of trochanteric than cervical hip fractures in elderly women. Results from the EPIDOS study. *Bone*. 2005; Dec;37(6):858-63. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (17) Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA*. 2007; Jan 24;297(4):387-94. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (18) Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in non-osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; Mar;92(3):955-62. Epub 2006 Dec 12. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (19) Eklund F, Nordström A, Björnstig U, Nordström P. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. *Bone*. 2009; Oct;45(4):808-13. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.024. Epub 2009 Jun 30. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (20) Bow CH, Tsang SW, Loong CH, Soong CS, Yeung SC, Kung AW. Bone mineral density enhances use of clinical risk factors in predicting ten-year risk of osteoporotic fractures in Chinese men: the Hong Kong Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2011; Nov;22(11):2799-807. doi: 10.1007/s00198-010-1490-0. Epub 2011 Jan 14. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (21) Pritchard JM, Giangregorio LM, Ioannidis G, Papaioannou A, Adachi JD, Leslie WD. Ankle fractures do not predict osteoporotic fractures in women with or without diabetes. *Osteoporos Int*. 2012; Mar;23(3):957-62. doi: 10.1007/s00198-011-1648-4. Epub 2011 May 12. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (22) Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Díez-Perez A, Greenspan SL, Lacroix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Lindsay R. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *J Bone Miner Res*. 2012; Mar;27(3):645-53. doi: 10.1002/jbmr.1476. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(23) Giangregorio L, Leslie W; For the Manitoba Bone Density Program. Time since prior fracture is a risk modifier for ten year osteoporotic fractures. J Bone Miner Res. 2010; Jun;25(6):1400-5. doi: 10.1002/jbmr.35. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.1.5 Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter

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

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

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

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

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

Evidenzgrad 1b Oxford

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

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

Evidenzgrad 1b Oxford

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

Oxford

5.1.6 Multiple intrinsische Stürze

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten multipler Stürze und erhöhter Frakturgefährdung erscheint offensichtlich und banal. In den vergangenen Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, das Phänomen von Stürzen älterer Menschen zu durchdringen. Es wurden Maßnahmen identifiziert, die als Risikoprädiktoren ein erhöhtes Sturzrisiko abschätzen können und es wurden zahlreiche Interventionen entwickelt und untersucht, ein erhöhtes Sturzrisiko zu reduzieren. Der Kenntnisstand zur Prognostik und Prävention von Stürzen ist sehr dynamisch, aber in vielen Punkten nicht konsistent.

Detaillierte Aussagen über die Wechselwirkungen einer erhöhten Sturzgefährdung und dem Auftreten osteoporotischer Frakturen sind aktuell trotz der scheinbaren Banalität des Zusammenhangs nur begrenzt möglich. Für eine eingehende Darstellung des Kenntnisstands zu Prognostik und zu Interventionen zur Prävention von Stürzen wird auf den HTA-Report des DIMDI und auf die NICE-Leitlinie verwiesen (1,2).

Die Anamnese multipler Stürze in der Vorgeschichte erhöht unabhängig von Knochendichte, Alter und Frakturstatus das Risiko für Frakturen bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern mäßig (relatives unadjustiertes und adjustiertes Risiko für alle Frakturen ca. 2-fach) (3-16) (A). Dies gilt für Stürze ohne externe Einwirkung, die mehr als einmal in den letzten 12 Monaten vor der Anamneseerhebung aufgetreten sind. Ab einem Lebensalter von 70 Jahren empfiehlt die Leitliniengruppe regelmäßig eine Sturzanamnese zur Feststellung des Sturzrisikos zu erheben, am besten im Rahmen eines jährlich durchzuführenden so genannten „Geriatrischen Assessments“ (D).

(1) Balzer K; Bremer M; Schramm S; Lühmann D; Raspe H. Sturzprophylaxe bei älteren Menschen in ihrer persönlichen Wohnumgebung - Falls prevention for the elderly. DIMDI (Hrsg.) Schriftenreihe Health Technology Assessment, Vol. 116, 2012; **Evidenzgrad 1a Oxford**

(2) Nice Clinical Guideline 161. Falls: assessment and prevention of falls in older people. Juni 2013. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

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

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

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

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

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

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

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

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

(11) Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol.* 2001; Mar 15;153(6):587-95. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

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

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

(15) Edwards MH, Jameson K, Denison H, Harvey NC, Sayer AA, Dennison EM, Cooper C. Clinical risk factors, bone density and fall history in the prediction of incident fracture among men and women. *Bone*. 2013; Feb;52(2):541-7. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.006. Epub 2012 Nov 13. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

5.1.7 Immobilität

Immobilität ist ein mäßiger Risikofaktor für alle Frakturen (relatives Risiko 1,5 – 2) (A für Frauen, B für Männer) und Wirbelkörperfrakturen (B für Frauen, D für Männer) (1-6). Als immobil sollten nach Meinung der Leitliniengruppe Personen angesehen werden, die in ihrer Mobilität so stark eingeschränkt sind, dass sie z.B. nicht mehr die eigene Wohnung verlassen oder Hausarbeiten nachgehen können oder eine maximale Gehstrecke von unter 100 Metern aufweisen.

(1) Chan HH, Lau EM, Woo J, Lin F, Sham A, Leung PC. Dietary calcium intake, physical activity and the risk of vertebral fracture in Chinese. *Osteoporos Int*. 1996; 6(3):228-32.

Evidenzgrad 4 Oxford

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

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

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

(5) Kärkkäinen M, Rikkonen T, Kröger H, Sirola J, Tuppurainen M, Salovaara K, Arokoski J, Jurvelin J, Honkanen R, Alhava E. Association between functional capacity tests and fractures: An eight-year prospective population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2008; Aug;19(8):1203-10. Epub 2008 Jan 31. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(6) Jokinen H, Pulkkinen P, Korpelainen J, Heikkinen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jämsä T, Korpelainen R. Risk Factors for Cervical and Trochanteric Hip Fractures in Elderly Women: A Population-Based 10-Year Follow-Up Study. *Calcif Tissue Int.* 2010; Jul;87(1):44-51. doi: 10.1007/s00223-010-9382-z. Epub 2010 Jun 5., **Evidenzgrad 1b Oxford**

5.1.8 Verminderte Handgriffstärke

Eine verminderte Handgriffstärke wurde ebenfalls als Frakturrisikofaktor eruiert. Die Konsistenz der Definition und die Unabhängigkeit von anderen ähnlichen Risikofaktoren ist aber nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht eindeutig geklärt (1) (C), so dass dieser Risikofaktor von der Leitliniengruppe nicht in die Vorhersage von Frakturen einbezogen wurde.

(1) Cheung CL, Tan KC, Bow CH, Soong CS, Loong CH, Kung AW. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. *Age (Dordr).* 2012; Oct;34(5):1239-48. Epub 2011 Aug 19. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.1.9 Nikotin und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Nikotin ist bei Frauen und Männern ein unabhängiger mäßiger Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und periphere Frakturen (relatives unadjustiertes und adjustiertes Risiko ca. 1,2 – 1,8) (1-8) (A). Die Abhängigkeit von der Zahl der Zigaretten ist nach Ansicht der Leitliniengruppe unzureichend untersucht.

Die COPD ist bei Frauen (B) und Männern (A) ebenfalls ein mäßiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen und Hüftfrakturen (relatives adjustiertes Risiko 1,3-1,6 für Frauen, 1,1-1,4 für Männer) (8-17). Daten der MrOS Studie zeigen, dass die COPD bei Männern ein mäßiger bis starker Risikofaktor für vertebrale Frakturen ist (adjustiertes relatives Risiko 1,67-4,4) (18). Die Interaktionen mit anderen hier beschriebenen Risikofaktoren und inhalativen Glukokortikoiden sind unzureichend geklärt, so dass die Leitliniengruppe für die Prognose des Frakturrisikos eine additive Beeinflussung des Frakturrisikos durch eine COPD und Nikotin für nicht ausreichend belegt ansieht (D).

(1) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; Feb;16(2):155-62.

Evidenzgrad 1a Oxford

(2) Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ.* 1997; 315:841-846. **Evidenzgrad 1a**

Oxford

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

(4) Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2003; Dec;254(6):572-83. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(5) Pluijm S, Koes B, de Laet C, Van Schoor N, Kuchuk N, Rivadeneira F, Mackenbach J, Lips P, Pols H, Steyerberg E. A Simple Risk Score for the Assessment of Absolute Fracture

Risk in General Practice Based on Two Longitudinal Studies. *J Bone Miner Res.* 2009; May;24(5):768-74. doi: 10.1359/jbmr.081244. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(6) Taes Y, Lapauw B, Vanbillemont G, Bogaert V, De Bacquer D, Goemaere S, Zmierzak H, Kaufman JM. Early Smoking is Associated with Peak Bone Mass and Prevalent Fractures in Young Healthy Men. *J Bone Miner Res.* 2010; Feb;25(2):379-87. doi: 10.1359/jbmr.090809. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(7) Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E, Johansson H, Kanis JA, Ljunggren O, Karlsson M, Rosengren B, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C, Mellström D. Smoking Predicts Incident Fractures in Elderly Men: Mr OS Sweden. *J Bone Miner Res.* 2010; May;25(5):1010-6. doi: 10.1359/jbmr.091112. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

(9) Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G, Caffarelli C, Crepaldi G, Gonnelli S. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int.* 2009; 20:989–998 **Evidenzgrad 3b Oxford**

(10) Fountoulis GA, Minas M, Georgoulis P, Fezoulidis IV, Gourgoulis KI, Vlychou M.: Association of Bone Mineral Density, Parameters of Bone Turnover, and Body Composition in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Densitometry:* 2012; Apr-Jun;15(2):217-23. doi: 10.1016/j.jocd.2011.10.004. Epub 2011 Dec 9. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(11) Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, Bone Metabolism, and Osteoporosis. *CHEST.* 2011; 139(3):648–657. **Evidenzgrad 5 Oxford**

(12) Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2008; 14:122–127. **Evidenzgrad 5 Oxford**

(13) Graat-Verboom LI, Smeenk FW, van den Borne BE, Spruit MA, Donkers-van Rossum AB, Aarts RP, Wouters EF.: Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: A case control study. *Bone*. 2102; 50 1234–1239 **Evidenzgrad 2b**

(14) Dennison EM1, Compston JE, Flahive J, Siris ES, Gehlbach SH, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Anderson FA Jr, Hooven FH, LaCroix AZ, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Watts NB, Greenspan SL, Premaor M, Cooper C; GLOW Investigators. Effect of co-morbidities on fracture risk: Findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW); *Bone*. 2012; 50 1288–1293 **Evidenzgrad 2b Oxford**

(15) Lidwien Graat-Verboom, Frank W.J.M. Smeenk, Ben E.E.M. van den Borne, Martijn A. Spruit, Frits H. Jansen, Joris W.T. van Enschoot, Emiel F.M. Wouters: Progression of osteoporosis in patients with COPD: A 3-year follow up study. *Respiratory Medicine*. 2012 Jun;106(6):861-70. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.020. Epub 2012 Feb 26. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(16) Sumit R. Majumdar, Cristina Villa-Roel, Kristin J. Lyons, Brian H. Rowe: Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2010 Feb;104(2):260-6. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.013. Epub 2009 Oct 14. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(17) F. Lapi, M. Simonetti, R. Michieli, A. Pasqua, M.L. Brandi, B. Frediani, C. Cricelli, G. Mazzaglia: Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care. *Bone* 2012; 50 85–90 **Evidenzgrad 2b Oxford**

(18) T.-T. Dam & S. Harrison & H. A. Fink & J. Ramsdell & E. Barrett-Connor & for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int*. 2010 21:1341–1349 **Evidenzgrad 1b Oxford**

5.1.10 Untergewicht

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

Untergewicht ist hier als ein Body Mass Index von <20 definiert. Das erhöhte Frakturrisiko bei einem erniedrigten Körpergewicht ist eng mit einer erniedrigten Knochendichte assoziiert. Untergewicht ist somit im Wesentlichen ein von der Knochendichte abhängiger Risikofaktor (20-22) (A).

Ein erhöhter Body Mass Index schützt jedoch im Umkehrschluss nicht generell vor Frakturen (23-25) (B).

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

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

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

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

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

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

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

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

(9) Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1995; Nov;10(11):1802-15. **Evidenzgrad 4 Oxford**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.1.11 Vitamin D- und Kalziummangel

Eine 25-Hydroxy-Vitamin D-Serum-Konzentration kleiner als 20 ng/ml (<50 nmol/l) ist mit einem mäßig erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen und nichtvertebrale Frakturen verbunden (relatives Risiko ca. 1,5 bis 2) (1-9) (B).

Das Risiko für Frakturen ist bei einer 25-Hydroxy-Vitamin D-Serum-Konzentration zwischen 20 ng/ml und 30 ng/ml (50-75 nmol/l) in assoziativen Studien nicht eindeutig und wenn, dann mit einem geringen Risikogradienten erhöht (10-11).

Eine Metaanalyse von RCTs zeigt einen marginalen Einfluss einer Vitamin D Supplementierung auf die Knochendichte am Schenkelhals (12).

Da ein Vitamin D-Mangel zu den behebbaren Risikofaktoren zählt und die Beziehung zwischen der Frakturinzidenz und 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumwerten bei Serumwerten < 20 ng/ml aus den bisherigen Studien für Konzentrationen zwischen 10 und 20 ng/ml nicht eindeutig geklärt ist, sollte ein Vitamin D-Mangel nach Ansicht der Leitliniengruppe in Bezug auf die Frakturvorhersage nicht als additiver unabhängiger Prognosefaktor berücksichtigt werden.

Eine Kalziumzufuhr von weniger als 500 mg täglich ist ebenfalls mit einer mäßigen Erhöhung der Frakturrate assoziiert (13-23) (A für Frauen, B für Männer). Die Assoziation der Höhe der Kalziumzufuhr bei einer Zufuhr von mehr als 500 mg täglich mit Frakturen ist dagegen inkonsistent (B). Bei Kalzium- und Vitamin D-defizienten Personen in Alten- und Pflegeheimen führte eine Supplementierung mit 1200 mg Kalzium und 800 Einheiten Vitamin D3 täglich zu einer Reduktion nichtvertebraler Frakturen und insbesondere von proximalen Femurfrakturen (24-28) (A). Für selbständig lebende ältere Frauen und Männer und für jüngere Personen ist die Datenlage aus Interventionsstudien mit Kalzium und/oder Vitamin D inkonsistent (29-35) (B). Da ein Kalziummangel ebenfalls zu den behebbaren Risikofaktoren zählt, wurde er von der Leitliniengruppe als Prognosefaktor für Frakturen nicht berücksichtigt.

(1) Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, Jackson RD, Robbins JA, Wu C, Stanczyk FZ, LeBoff MS, Wactawski-Wende J, Sarto G, Ockene J,

Cummings SR. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med.* 2008; Aug 19;149(4):242-50. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(2) Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998; Sep 10;339(11):733-8. **Evidenzgrad 2a Oxford**

(3) Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts NB, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in post- menopausal women. *Ann Rheum Dis.* 2007; Jul;66(7):931-5. Epub 2007 Feb 21. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(4) Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D Status in Relation to One-Year Risk of Recurrent Falling in Older Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; Aug;91(8):2980-5. Epub 2006 May 9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(5) Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, Nowson C, Scherer S, Stein MS, Thomasx J, Hopper JL, Wark JD. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc.* 2003; Nov;51(11):1533-8. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(6) Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Zochling J, Sitoh YY, Lau TC, Schwarz J, Seibel MJ. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; Apr;89(4):1572-6. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(7) Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone.* 2007; Mar;40(3):716-22. Epub 2006 Nov 16. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(8) Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collerone G, Ankers E, Wenger J, Karumanchi SA, Thadhani R, Bhan I. Vitamin D binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1609-16. doi: 10.1002/jbmr.387. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(9) Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, Hoffman AR, Shikany JM, Barrett-Connor E, Orwoll E; for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25 HydroxyVitamin D and the Risk of Hip and Non-spine Fractures in Older Men. *J Bone Miner Res.* 2010; Mar;25(3):545-53. doi: 10.1359/jbmr.090826.

Evidenzgrad 2b Oxford

(10) Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H, Hellman P, Blomhoff R, Hagström E, Arnlöv J, Michaëlsson K. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; Jun;95(6):2637-45. Epub 2010 Mar 23. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) de Koning L, Henne D, Hemmelgarn BR, Woods P, Naugler C. Non-linear relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent hip fracture. *Osteoporos Int.* 2013; Jul;24(7):2061-5. doi: 10.1007/s00198-012-2249-6. Epub 2012 Dec 19.

Evidenzgrad 2b Oxford

(12) Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013; Oct 10. pii: S0140-6736(13)61647-5. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61647-5. **Evidenzgrad 1a Oxford für**

Knochendichte

(13) Diez-Perez A, Gonzalez-Macias J, Marin F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, Pegenaute E, Vila J; for the ECOSAP study investigators. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int.* 2007; May;18(5):629-39. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(14) Meyer HE, Pedersen JI, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1997; Jan 15;145(2):117-23. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(15) Michaelsson K, Melhus H, Bellocco R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone.* 2003; Jun;32(6):694-703 **Evidenzgrad 2b Oxford**

(16) Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003; Feb;77(2):504-11. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(17) Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM, Fox K. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1997; May 15;145(10):926-34. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(18) Nieves JW, Barrett-Connor E, Siris ES, Zion M, Barlas S, Chen YT. Calcium and vitamin D intake influence bone mass, but not short-term fracture risk, in Caucasian postmenopausal women from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Osteoporos Int.* 2008; May;19(5):673-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(19) Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol.* 2001; Mar 15;153(6):587-95. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(20) Johnell, O., Gullberg, B., Kanis, J. A., Allander, E., Elffors, L., Dequeker, J., Dilsen, G., Gennari, C., Vaz, L. A., Lyritis, G., Mazzuoli, G., Miravet, L., Passeri, M., Cano, P. R., Rapado, A. and Ribot, C. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. *Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res.* 1995; Nov;10(11):1802-15. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(21) Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int.* 2000; 11(3):265-70. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(22) Lau EM, Suriwongpaisal P, Lee JK, Das De S, Festin MR, Saw SM, Khir A, Torralba T, Sham A, Sambrook P. Risk factors for hip fracture in Asian men and women: the Asian osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 2001; Mar;16(3):572-80. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(23) Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med.* 2000; 132:345-353. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(24) Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ.* 1994; Apr 23;308(6936):1081-2. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(25) Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the dacylyos II study. *Osteoporos Int.* 2002; 13:257-264. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(26) Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezember PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124:400-406. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(27) Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2002; 17:709-715. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(28) Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis d by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2005; Aug;20(8):1327-33. Epub 2005 Apr 4. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(29) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992; 327:1637-42. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(30) Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slossman D, Rapin CH, Michel JP, Vasey H, Bonjour JP. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral

fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporosis Int.* 1994; 4:245-252.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(31) Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997; Sep 4;337(10):670-6. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(32) Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med.* 2000; 132:345-353. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

(33) Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin d and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004; Mar;19(3):370-8. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(34) Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003; Mar 1;326(7387):469. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(35) Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1996; Dec;11(12):1961-6. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

5.1.12 Homozystein, Folsäure und Vitamin B12-Mangel

Eine hohe Homozystein-Serumkonzentration hat sich in epidemiologischen Studien bei Männern und Frauen als ein mäßiger bis starker Risikofaktor für osteoporotische Frakturen erwiesen (relatives Risiko 2-3) (1-14) (A). In einigen Studien war auch eine reduzierte

Serumkonzentration bzw. Zufuhr von Folsäure und Vitamin B12 als wesentliche diätetisch beeinflussbare Determinanten der Homozystein-Konzentration mit der Frakturrate assoziiert (D). Eine Kausalität ist insgesamt unklar. Größere Interventionsstudien zur Beeinflussung der Frakturrate durch eine Absenkung von Homozystein liegen nicht vor. Auch bleiben die Interaktionen mit anderen Risikofaktoren unklar. Insgesamt erschien der Leitliniengruppe die Studienlage zu unklar, um Messungen von Homozystein, Folsäure oder Vitamin B12 zu empfehlen und diesem Risikofaktor über diätetische Empfehlungen hinaus eine additive prognostische Relevanz oder eine therapeutische Relevanz zuzuschreiben (D).

(1) Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. JAMA. 2005; Mar 2;293(9):1082-8. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(2) Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease. Am J Med. 2005; Nov;118(11):1250-5. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LC, Hofman A, Witteman JC, van Leeuwen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med. 2004; May 13;350(20):2033-41. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(4) Morris MS, Jacques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans, Bone, 2005; Aug; 37 (2):234-42. Epub 2005 Jun 8. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(5) McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Fredman L, Tucker KL, Samelson EJ, Kiel DP, Cupples LA, Hannan MT. Plasma B vitamins, homocysteine and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2008; Jun;93(6):2206-12. doi: 10.1210/jc.2007-2710. Epub 2008 Mar 25. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(6) Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin b(12) status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound

attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res.* 2005; Jun;20(6):921-9.

Evidenzgrad 2b Oxford

(7) Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Grethe ST. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res.* 2007; May;22(5):747-56. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(8) McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med.* 2004; May 13;350(20):2042-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(9) Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Servadei L, Martelli M, Brunetti N, Bastagli L, Cucinotta D, Mariani E. Folate, but not homocysteine, predicts the risk of fracture in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; Nov;60(11):1458-62. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(10) Gerdhem P, Ivaska KK, Isaksson A, Pettersson K, Vaananen HK, Obrant KJ, Akesson K. Associations Between Homocysteine, Bone Turnover, Bone Density, Mortality and Fracture Risk in Elderly Women. *J Bone Miner Res.* 2007; Jan;22(1):127-34, 2006 Oct 10;Epub ahead of print. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Perier MA, Gineyts E, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Homocysteine and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int.* 2007; Oct;18(10):1329-36. Epub 2007 Jun 5. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Rejnmark L, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Eiken P, Mosekilde L. Dietary Intake of Folate, but not Vitamin B(2) or B (12), Is Associated with Increased Bone Mineral Density 5 Years after the Menopause: Results from a 10-Year Follow-Up Study in Early Postmenopausal Women. *Calcif Tissue Int.* 2008; Jan;82(1):1-11. Epub 2008 Jan 4. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(13) Leboff MS, Narweker R, Lacroix A, Wu L, Jackson R, Lee J, Bauer DC, Cauley J, Kooperberg C, Lewis C, Thomas AM, Cummings S. Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; Apr;94(4):1207-13. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(14) Yang J1, Hu X, Zhang Q, Cao H, Wang J, Liu B. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012; Sep;51(3):376-82. doi: 10.1016/j.bone.2012.05.024. Epub 2012 Jun 26. **Evidenzgrad 1a Oxford**

5.1.13 hochsensitives C-reaktives Peptid

Das hochsensitive C-reaktive Peptid (hsCRP) ist ein empfindlicher Marker für entzündliche Erkrankungen. In epidemiologischen Studien hat sich hsCRP bei Frauen und Männern als unabhängiger mäßiger Risikofaktor für niedrigtraumatische Frakturen erwiesen (1-3) (B). Für eine gezielte Messung von hs-CRP (nicht CRP!) ist der zusätzliche Nutzen für eine additive Frakturprognose in Modellen, die alle klinischen Risikofaktoren enthalten, nach Ansicht der Leitliniengruppe aber nicht ausreichend belegt, so dass eine routinemäßige Messung von hs-CRP im Rahmen der Primärdiagnostik von der Leitliniengruppe nicht empfohlen wird. Im Falle der rheumatischen Erkrankungen ist unklar, in wie weit sich das Risiko über hs-CRP abbildet, so dass hier nicht von einer Unabhängigkeit ausgegangen werden kann (D).

(1) Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, Oberhollenzer F, Lorenzini R, Redlich K, Axmann R, Zwerina J, Willeit J. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med*. 2006; Dec 11-25;166(22):2495-501. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(2) Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, Forrest KY, Zmuda JM, Pahor M, Tylavsky FA, Cummings SR, Harris TB, Newman AB; for the Health ABC Study . Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the health aging and body composition study. *J Bone Miner Res*. 2007; Jul;22(7):1088-95. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Nicholson GC, Spilsbury HJ, Box JD, Schneider HG. High-sensitivity C-reactive protein and fracture risk in elderly women. *JAMA*. 2006; Sep 20;296(11):1353-5. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.1.14 Hyponatriämie

Experimentelle Daten und Daten aus klinischen Studien belegen, dass eine Hyponatriämie bei Frauen und Männern ein Risikofaktor für eine Osteoporose (1) und ein vermutlich mäßiger Risikofaktor für Frakturen ist (1-2) (B). Kinsella et al. (1) beobachteten in einer retrospektiven Querschnittsanalyse bei Frauen eine auch nach Adjustierung für die DXA-Knochendichte ca. 2,2-fach erhöhte Odds-Ratio für Frakturen. In der Rotterdamstudie war eine einmalig zu Studienbeginn diagnostizierte Hyponatriämie unabhängig von der Knochendichte nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, funktionelle Einschränkung, Diuretika- und Psychopharmakagebrauch, Stürze und Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko für inzidente nichtvertebrale Frakturen assoziiert (Hazard Ratio 1,39; 95% KI 1,1-1,7). Das Risiko für proximale Femurfrakturen war adjustiert grenzgradig signifikant erhöht (Hazard Ratio 1,44; 95% KI 0,97–2,15). Eine Hyponatriämie war auch mit einem erhöhten Risiko für Wirbelkörperfrakturen bei Studienbeginn (Odds Ratio 1,78; 95% KI 1,0-3,1) verbunden, aber nicht während des Studien-Follow-Ups. (2).

Da mit der Analyse der Rotterdamstudie bisher nur eine prospektive Studie zur Assoziation einer Hyponatriämie auf die Frakturrate vorliegt und das zukünftige Risiko für Frakturen in dieser Studie für alle untersuchten Fraktorentitäten nur mäßig war, wurde von der Leitliniengruppe keine Einbeziehung der Hyponatriämie als diagnostisch oder therapeutisch zu berücksichtigender Risikofaktor vorgenommen.

(1) Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia Independent of Osteoporosis is Associated with Fracture Occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; Feb;5(2):275-80. Epub 2010 Jan 7. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(2) Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, Pols HA, Zietse R, Uitterlinden AG, Zillikens MC. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2011; Aug;26(8):1822-8. doi: 10.1002/jbmr.380. **Evidenzgrad 1b Oxford**

5.1.15 Kadmium

Eine hohe Kadmiumzufuhr mit der Nahrung oder Kadmiumausscheidung im Urin ist ein mäßiger bis starker Risikofaktor für Frakturen. Mehrere Studien haben diesen Zusammenhang für Männer und Frauen auch in der Normalbevölkerung nachgewiesen (1-7) (B). Hauptaufnahmequelle von Kadmium sind Zigaretten, kontaminierte Meeresfrüchte (Schalentiere) und grünes Blattgemüse, sowie in geringem Maße auch arbeitsplatzbezogene Expositionen. Ein klarer Grenzwert für die Kadmiumausscheidung im Urin ist allerdings nicht definiert, weswegen die Bestimmung des Urinkadmiums von der Leitliniengruppe nicht routinemäßig empfohlen wird. Es liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe auch keine praktischen Erfahrungen im Umgang mit diesem Risikofaktor vor.

(1) Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, Akesson A. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res.* 2011; Mar;26(3):486-95. doi: 10.1002/jbmr.224. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(2) Wu Q, Magnus JH, Hentz JG. Urinary cadmium, osteopenia, and osteoporosis in the US population. *Osteoporos Int.* 2010; Aug;21(8):1449-54. doi: 10.1007/s00198-009-1111-y. Epub 2009 Nov 24. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(3) Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999; 353:1140-1144. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(4) Thomas LD, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, Akesson A. Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: A population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1601-8. doi: 10.1002/jbmr.386. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(5) Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *Biometals*. 2004; Oct;17(5):493-8. **Evidenzgrad 5 Oxford**

(6) Alfven T, Elinder CG, Hellstrom L, Lagarde F, Jarup L. Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res*. 2004; Jun; 19(6):900-5. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(7) Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, Akesson A. Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone*. 2012; Jun;50(6):1372-8. Epub 2012 Mar 24. **Evidenzgrad 1b Oxford**

5.2. Risiken durch spezielle Grunderkrankungen

5.2.1 Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus

Ein Cushing-Syndrom ist bei Frauen und Männern mit einem mutmaßlich starken und vermutlich teilweise von der Knochendichte unabhängigen Risiko für Frakturen verbunden (1-3) (C). Das Risiko ist vermutlich nach einer operativen Sanierung reversibel (D). Auch ein subklinischer Hyperkortisolismus, z.B. bei einem Nebennierenadenom, ist vermutlich ein starker unabhängiger Risikofaktor vor allem für vertebrale Frakturen (4-8) (C).

Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie wird auf die besonderen Empfehlungen der endokrinologischen Fachgesellschaften verwiesen.

(1) Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L. Increased risk of osteoporotic

fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146:51-56.

Evidenzgrad 3 Oxford

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

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

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

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

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

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

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

5.2.2 Primärer Hyperparathyreoidismus

Ein primärer Hyperparathyreoidismus war bei Männern und Frauen in einigen Studien ein mäßiger bis starker Risikofaktor für Frakturen (relatives Frakturrisiko ca. 1,5-3) (1-7). Das Frakturrisiko war in einigen Studien nach einer operativen Sanierung auch geringer als ohne Operation und es wurde postoperativ eine Zunahme der Knochendichte beobachtet (8-12). Eine Zunahme von Frakturen bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus wurde allerdings nicht in allen Studien beobachtet (13-17), so dass die Studienlage insgesamt nicht ganz konsistent ist (C). Das Risiko ist vermutlich unabhängig von der Knochendichte. Interaktionen mit anderen Risikofaktoren sind aber ungenügend untersucht.

Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie wird auf die besonderen Empfehlungen der endokrinologischen Fachgesellschaften verwiesen.

(1) Khosla S, Melton III LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:1700-1707. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001; 12(10):811-22. **Evidenzgrad 1a Oxford**

- (3) Khosla S, Melton J 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002; Nov;17 Suppl 2:N103-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (4) De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; Sep;155(3):415-420. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (5) Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab.* 2004; 22(5):491-5. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (6) De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; Sep;155(3):415-420. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (7) Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, Banti C, Del Fiacco R, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C. Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; Jul;94(7):2306-12. doi: 10.1210/jc.2008-2006. Epub 2009 Apr 28. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (8) Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000; Sep 9;321(7261):598-602. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (9) Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Nationwide Follow-up Study of 1201 Patients. *World J Surg.* 2003; Mar;27(3):343-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (10) Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003; Sep 6;327(7414):530-4. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med.* 2004; Jan;255(1):108-14. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Sankaran S1, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; Apr;95(4):1653-62. doi: 10.1210/jc.2009-2384. Epub 2010 Feb 3. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(13) Kenny AM, MacGillivray DC, Pilbeam CC, Crombie HD, Raisz LG. Fracture incidence in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1995; Jul;118(1):109-14. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(14) Nordenstrom E, Westerdahl J, Lindergard B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002; Dec;26(12):1463-7. Epub 2002 Sep 26. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(15) Wilson RJ, Rao S, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt AM. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med.* 1988; Dec 15;109(12):959-62. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(16) Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessen T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med.* 1993; Dec;234(6):585-93. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(17) Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fractures in female patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005; Sep;153(3):373-8. **Evidenzgrad 3b Oxford**

5.2.3 Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz

Bei erwachsenen Männern und Frauen ist ein Wachstumshormonmangel im Rahmen einer Hypophyseninsuffizienz, unabhängig von der übrigen Substitutionstherapie, anderen klinischen Risikofaktoren und der Knochendichte, mit einem 2-3-fach erhöhten Risiko für Frakturen verbunden (1-9) (C). Dieses Risiko scheint unter einer Therapie mit Wachstumshormon zumindest teilweise reversibel zu sein.

Ein unbehandelter Wachstumshormonmangel bei Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz wird von der Leitliniengruppe deshalb als additiver Risikofaktor in Bezug auf die Diagnostik und Therapie gewertet.

Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie wird auf die besonderen Empfehlungen der endokrinologischen Fachgesellschaften verwiesen.

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

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

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

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

(5) Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P, on behalf of the KIMS Study Group and the KIMS International Board. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2001; 16:398-405. **Evidenzgrad 4 Oxford**

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

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

(8) Högl W1, Shaw N. Childhood growth hormone deficiency, bone density, structures and fractures: scrutinizing the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; Mar;72(3):281-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03686.x. Epub 2009 Aug 29. **Evidenzgrad 3a Oxford**

(9) Mazziotti G1, Bianchi A, Cimino V, Bonadonna S, Martini P, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Effect of gonadal status on bone mineral density and radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2008; 11(1):55-61. **Evidenzgrad 3b Oxford**

5.2.4 Subklinische und manifeste Hyperthyreose

Eine manifeste Hyperthyreose ist ein starker Frakturrisiko für periphere Frakturen und Wirbelkörperfrakturen (1) (B für Frauen, C für Männer). Aber auch bei TSH-Werten < 0,3 mU/l bei normalen T3- und T4-Werten (subklinische Hyperthyreose,) ist das Risiko für Frakturen erhöht (relatives Risiko 3-4) (2-8) (B für Frauen, C für Männer), wobei unklar ist, ob eine subklinische Hyperthyreose per se oder erst über einen Übergang in eine manifeste Hyperthyreose eine Erhöhung des Frakturrisikos bedingt. Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Therapie einer endogenen subklinischen Hyperthyreose bzw. Anpassung der L-Thyroxin-Medikation ist nicht explizit gezeigt, aber anzunehmen (D). Eine additive

Einbeziehung in die Frakturprognose wird von der Leitliniengruppe dann empfohlen, wenn der niedrige TSH-Wert nicht korrigiert werden kann und eine persistierende Erniedrigung vorliegt (D).

Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie wird auf die besonderen Empfehlungen der endokrinologischen und nuklearmedizinischen Fachgesellschaften verwiesen. Auch seitens der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wird derzeit eine Leitlinie zu diesem Thema erarbeitet.

(1) Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta-analysis. *Thyroid*. 2003; Jun;13(6):585-93. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(2) Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 2001; 134:561-568. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(3) Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005; May;16(5):534-40. Epub 2004 Aug 31. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(4) Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; Jan;64(1):86-90. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(5) Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone*. 2007; Apr;40(4):1128-34. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(6) Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, Macdonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration and Morbidity from Cardiovascular Disease and Fractures in Patients on Long-Term Thyroxine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; Jan;95(1):186-93. doi: 10.1210/jc.2009-1625. Epub 2009 Nov 11. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(7) Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): Morbidity in Patients with Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; May;96(5):1344-51. Epub 2011 Feb 23.

Evidenzgrad 2b Oxford

(8) Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, Lipscombe LL. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ.* 2011; Apr 28;342:d2238. doi: 10.1136/bmj.d2238. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.2.5 Diabetes mellitus Typ 1

Ein Diabetes mellitus Typ 1 ist bei Frauen und Männern mit einem erhöhten unabhängigen starken 3-6-fachen relativen Risiko für proximale Femurfrakturen und einem erhöhten 2-3-fachen relativen Risiko für Wirbelkörperfrakturen verbunden (1-8) (A). In einer nationalen Registerstudie aus Schottland zeigte sich für Typ 1 Diabetiker ein relatives Risiko für Hüftfrakturen von 2,5 für Männer und 3,5 für Frauen im Vergleich zu der nichtdiabetischen Bevölkerung (9).

(1) Schwartz AV; Sellmeyer DE; Ensrud KE; et al for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:32-8. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007; Apr;18(4):427-44. Epub 2006 Oct 27. **Evidenzgrad 1a Oxford**

- (3) Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in sweden. *Diabetes Care*. 2005; Dec;28(12):2850-5. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (4) Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109, Suppl 2:S493-514. **Evidenzgrad 5 Oxford**
- (5) Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007; Sep 1;166(5):495-505. Epub 2007 Jun 16. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (6) Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, Steenkiste AR, Dorman JS. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. *Diabetes Care*. 2006; Feb;29(2):306-11. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (7) Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the nurses' health study. *Diabetes Care*. 2006; Jul;29(7):1573-8. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (8) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2012; May 22;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (9) Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, Ahmed SF, Cleland S, Leese GP, Lindsay RS, McKnight J, Pearson D, Philip S, Wild SH, Colhoun HM. Contemporary Risk of Hip Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes: A National Registry Study from Scotland. *J Bone Miner Res*. 2013; Oct 23. doi: 10.1002/jbmr.2118. [Epub ahead of print] 2014 May;29(5):1054-60. doi: 10.1002/jbmr.2118. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.2.6 Diabetes mellitus Typ 2

Auch ein Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einem 1,5-fachen mäßig erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen verbunden (1-3) (A). In einigen Frakturvorhersagemodellen wie z.B. dem Q-Fracture-Score findet dies eine Berücksichtigung (3). Daten in Bezug auf eine Erhöhung des Risikos für vertebrale Frakturen liegen nicht ausreichend vor. Die Leitliniengruppe empfiehlt, aufgrund der Unsicherheiten bei einer additiven Verwendung in dem derzeitigen Prognosemodell den Diabetes mellitus Typ 2 als moderaten Frakturrisikofaktor bei der Diagnostik, aber nicht in die Therapieentscheidung einzubeziehen.

(1) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA. 2011; Jun 1;305(21):2184-92. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Giangregorio L, Leslie W, Lix L, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis J. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. J Bone Miner Res. 2012; Feb;27(2):301-8. doi: 10.1002/jbmr.556. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

5.2.7 Rheumatoide Arthritis

Eine rheumatoide Arthritis ist bei Frauen und Männern ein von der Knochendichte, einer Glukokortikoidtherapie und anderen klinischen Risikofaktoren unabhängiger, mäßiger Risikofaktor für Frakturen (mittleres adjustiertes relatives Risiko ca. 1,4 für alle osteoporotischen Frakturen und ca. 1,7 für proximale Femurfrakturen) (1-8) (A). Es gibt keine

Angaben zu einer Reversibilität des Risikos. Aufgrund der häufigen Assoziation mit zusätzlichen Risiken wie einer Glukokortikoidexposition empfiehlt die Leitliniengruppe bei allen in dieser Leitlinie angesprochenen Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis eine Basisdiagnostik.

(1) Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun; 19(6):893-9. Epub 2004 Jan 27. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(2) Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Ichikawa N, Tanaka E, Momohara S, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Kamatani N. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study: *J Rheumatol.* 2007; Feb;34(2):303-10. Epub 2006 Nov 15. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, Hazes JM, Dijkmans BA, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004; Dec;63(12):1576-80. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(4) Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, McCloskey E, Kvien TK. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med.* 2004; Feb 23;164(4):420-5. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(5) Baskan BM, Sivas F, Alemdaroglu E, Duran S, Ozoran K. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007; Apr;27(6):579-84. Epub 2007 Feb 8. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(6) Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis.*

2004; Feb; 63(2): 177-82. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(7) van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; Oct; 54(10):3104-12. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(8) Kim SY1, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K, Solomon DH. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(4):R154. doi: 10.1186/ar3107. Epub 2010 Aug 3. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(9) Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, Haugeberg G, Uhlig T, Hoff M, Woolf A, Dijkmans B, Lems W, Kvien TK. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2011; Sep;22(9):2413-9. doi: 10.1007/s00198-010-1517-6. Epub 2011 Jan 13. **Evidenzgrad 3b Oxford**

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

5.2.8 Spondylitis ankylosans

Eine Spondylitis ankylosans ist mit einer mäßigen Erhöhung (relatives Risiko 1,5) des Frakturrisikos verbunden (1-7) (A). In Bezug auf eine Diagnostik wird hier von der Leitliniengruppe eine Einzelfallentscheidung für Frauen ab der Menopause und für Männer ab dem 60. Lebensjahr und eine generelle Diagnostik für Frauen ab dem 60. Lebensjahr und Männer ab dem 70. Lebensjahr empfohlen.

(1) Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol.* 1994; Oct; 21(10):1877-82. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2009; Dec;68(12):1839-42. Epub 2008 Dec 9 **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford).* 2000; Jan;39(1):85-9. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(4) Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, Bae SC, Yoo DH, Kim SK. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2006; Aug;33(8):1637-41. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(5) Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases - a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol.* 2010; Nov;37(11):2247-50. Epub 2010 Oct 1. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(6) Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, Zarco P, Fernandez Sueiro JL, Mulero J, Torre-Alonso JC, Batlle E, Carmona L. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011; May;38(5):893-7. Epub 2011 Mar 1. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(7) van der Weijden MA, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, Dijkmans BA, Heymans MW, Lems WF. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int.* 2012; Jun;23(6):1683-90. Epub 2011 Sep 17. **Evidenzgrad 4 Oxford**

5.2.9 B II-Magenresektion oder Gastrektomie

Eine B II-Magenresektion oder Gastrektomie sind bei Frauen und Männern in mehreren, aber nicht allen Kohortenstudien, ein mutmaßlich starker Risikofaktor für Frakturen (relatives unadjustiertes Risiko 3) (1-4) (A). Nach Adjustierung für die Knochendichte lässt sich allerdings kein erhöhtes Risiko mehr nachweisen (5) (B).

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

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

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

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

(5) Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2001; 12(10):811-22. **Evidenzgrad 1a Oxford**

5.2.10 Epilepsie und Antiepileptika

Eine Epilepsie bzw. eine Therapie mit Antiepileptika sind bei Frauen und Männern ein mäßiger bis starker Risikofaktor für Frakturen (relatives Risiko für alle Frakturen ca 2, für proximale Femurfrakturen 5-6) (1-10) (A). Das Frakturrisiko ist bei älteren Antiepileptika tendentiell höher als bei neueren, ohne dass dies hinreichend sicher differenziert werden kann. Das Risiko scheint weitgehend unabhängig von der Knochendichte zu sein. Inwieweit das Frakturrisiko weitgehend durch die Krampfanfälle erklärbar ist und welche Interaktionen mit anderen Risikofaktoren bestehen, ist allerdings unzureichend untersucht. Aufgrund dieser prognostischen Unsicherheiten ist die Leitliniengruppe der Meinung, dass eine Einschätzung in Bezug auf therapeutische Entscheidungen als moderater Risikofaktor angemessen ist. Es gibt keine Beschreibungen eines erhöhten Frakturrisikos durch die Einnahme von Antiepileptika außerhalb der Indikation einer Epilepsie, so dass der Risikofaktor „Antiepileptika“ nach Ansicht der Leitliniengruppe auf Personen mit einer Epilepsie begrenzt sein sollte.

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

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

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

- (4) Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med*. 2004; Feb; 71 Suppl 2:S42-8. **Evidenzgrad 5 Oxford**
- (5) Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia*. 2005; Feb;46(2):304-10. **Evidenzgrad 2- SIGN**
- (6) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004; Nov;45(11):1330-7. **Evidenzgrad 2- SIGN**
- (7) Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int*. 2007; Feb;18(2):129-42. Epub 2006 Nov 8. **Evidenzgrad 5 Oxford**
- (8) Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol*. 2007; Dec;14(4):196-200. **Evidenzgrad 5 Oxford**.
- (9) Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005; Nov;112(5):277-86. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (10) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2012; May 22;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427. **Evidenzgrad 1a Oxford**

5.2.11 Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz war in 4 Studien ein mäßiger bis starker Risikofaktor für alle Frakturen und in einer Studie ein starker Risikofaktor (relatives Risiko 4,4) für proximale Femurfrakturen (1-4) (A). In 3 der 4 Studien erfolgte die Definition einer Herzinsuffizienz über die ICD-Codierung. In einer Studie zur Inzidenz von Hüftfrakturen (4) lagen auch echokardiographische Auswertungen (Systolische Herzinsuffizienz EF < 40%, diastolische

Herzinsuffizienz EF > 40 %) zugrunde. Unter Berücksichtigung und Gewichtung der Qualität dieser Studien empfiehlt die Leitliniengruppe, die Herzinsuffizienz als mäßigen additiven Risikofaktor in die Risikovorhersage von Frakturen einzubeziehen.

(1) Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, Pedersen NL, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. JAMA. 2009; Oct 21;302(15):1666-73. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. Circulation. 2008; Nov 4;118(19):1946-52. Epub 2008 Oct 20. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, Leslie WD. Heart Failure Is a Clinically and Densitometrically Independent Risk Factor for Osteoporotic Fractures: Population-Based Cohort Study of 45,509 Subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Apr; 97(4):1179-86. doi: 10.1210/jc.2011-3055. Epub 2012 Jan 18. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(4) Carbone L, Buzková P, Fink HA, Lee JS, Chen Z, Ahmed A, Parashar S, Robbins JR. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2010; Jan;31(1):77-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehp483. Epub 2009 Nov 4. **Evidenzgrad 1b Oxford**

5.2.12 Zöliakie

Patientinnen mit erhöhten Transglutaminaseantikörpern haben eine niedrige Knochendichte und ein 1,5-2,0-fach mäßig erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu Frauen ohne erhöhte Transglutaminaseantikörper (1,2) (B). Bei Patienten mit einer bekannten Zöliakie sollte dieses mäßige Zusatzrisiko für Frakturen nach Ansicht der Leitliniengruppe in die Überlegungen bezüglich des Zeitpunkts einer Osteoporoseabklärung und des Beginns einer medikamentösen Therapie einbezogen werden. Die Evidenz für ein Antikörperscreening ist aber nach

Auffassung der Leitliniengruppe nicht ausreichend begründet. Es wird auf die DEGAM-Leitlinie Müdigkeit und die dort zu diesem Thema gesammelte Literatur verwiesen (3).

(1) Agardh D, Bjorck S, Agardh CD, Lidfeldt J. Coeliac disease-specific tissue transglutaminase autoantibodies are associated with osteoporosis and related fractures in middle-aged women. Scand J Gastroenterol. 2009; 44(5):571-8. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(2) Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. Can J Gastroenterol. 2010; Feb;24(2):103-7. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(3) http://leitlinien.degam.de/uploads/media/DEGAM_LL_Muedigkeit_Langfassung_2011_2.pdf

5.2.13 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ist mit einem 1,5-2-fach erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen und alle Frakturen verbunden und mit einem mehr als 2-fach erhöhten Risiko für vertebrale Frakturen (A). Das Risiko scheint teilweise von der Knochendichte abhängig zu sein (5). Dies ist aber nicht ausreichend untersucht.

Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie auch in Bezug auf die Osteoporose wird auf die besonderen Empfehlungen der hämatologisch/onkologischen Fachgesellschaften verwiesen.

(1) Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Plevak MF, Larson DR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Rajkumar SV. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. Mayo Clin Proc. 2009; Aug;84(8):685-93. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Melton LJ 3rd, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res.* 2004; Jan;19(1):25-30. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(3) Kristinsson SY1, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, Turesson I, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood.* 2010; Oct 14;116(15):2651-5. doi: 10.1182/blood-2010-04-282848. Epub 2010 Jul 7. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(4) Gregersen H1, Jensen P, Gislum M, Jørgensen B, Sørensen HT, Nørgaard M. Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006; Oct;135(1):62-7. Epub 2006 Aug 22. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(5) Pepe J1, Petrucci MT, Nofroni I, Fassino V, Diacinti D, Romagnoli E, Minisola S. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006; Sep;134(5):485-90. **Evidenzgrad 3b Oxford**

5.3. Frakturrisiken durch eine medikamentöse Therapie

5.3.1 Hormonablative Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache

Eine hormonablative Therapie (B) und ein Hypogonadismus anderer Genese beim Mann mit einer reproduzierbaren Serumtestosteron-Konzentration < 200 ng/ml (A), sind mit einem mäßig, ca. 1,5 bis 2-fach erhöhten Frakturrisiko verbunden (1-8). Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren und die Knochendichte bleibt ein 1,2- bis 1,3-fach erhöhtes unabhängiges Restrisiko für Frakturen bestehen. Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Beendigung der hormonablativen Therapie oder nach Einleitung einer Substitution ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe anzunehmen, aber in Bezug auf Frakturen nicht explizit gezeigt (9-13).

Die Arbeitsgruppe ist der Meinung, dass eine Basisdiagnostik bei Männern, die mit einer hormonablativen Therapie behandelt werden, als Einzelfallentscheidung auch vor dem 70. Lebensjahr möglich sein sollte.

(1) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005; Jan 13;352(2):154-64. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(2) Paller CJ, Shiels MS, Rohrmann S, Basaria S, Rifai N, Nelson W, Platz EA, Dobs A. Relationship of sex steroid hormones with bone mineral density in a nationally-representative sample of men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; Jan;70(1):26-34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03300.x. Epub 2008 May 14. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Mellstrom D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson AL, Lorentzon M, Mallmin H, Holmberg A, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res.* 2006; Apr;21(4):529-35. Epub 2006 Apr 5. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(4) Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES. Association of Testosterone and Estradiol Deficiency with Osteoporosis and Rapid Bone Loss in Older Men. *Clin Endocrinol Metab.* 2006; Oct;91(10):3908-15. Epub 2006 Jul 18. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(5) Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Smit JH, de Ronde W, Lips P. The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; Aug;67(2):295-303. Epub 2007 Jun 6. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(6) Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle AW, Center JR, Eisman JA, Seibel MJ. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med.* 2008; Jan 14;168(1):47-54. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (7) Lauretani F, Bandinelli S, Russo CR, Maggio M, Di Iorio A, Cherubini A, Maggio D, Ceda GP, Valenti G, Guralnik JM, Ferrucci L. Correlates of bone quality in older persons. *Bone*. 2006; Oct;39(4):915-21. Epub 2006 May 18. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (8) Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Blank J, Barrett-Connor E, Cauley J, Ensrud K, Cummings SR; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med*. 2006; Oct 23;166(19):2124-31. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (9) Serpa Neto A1, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, dos Reis RB, Pompeo AC, Del Giglio A. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol*. 2010; May 19;10:9. doi: 10.1186/1471-2490-10-9. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (10) Lau YK, Lee E, Prior HJ, Lix LM, Metge CJ, Leslie WD. Fracture risk in androgen deprivation therapy: a Canadian population based analysis. *Can J Urol*. 2009; Dec;16(6):4908-14. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (11) Melton LJ 3rd, Lieber MM, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Zincke H, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in men with prostate cancer: A population-based study. *J Bone Miner Res*. 2011; Aug;26(8):1808-15. doi: 10.1002/jbmr.405. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (12) Thomas-John M1, Codd MB, Manne S, Watts NB, Mongey AB. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. *J Rheumatol*. 2009; Sep;36(9):1947-52. doi: 10.3899/jrheum.080527. Epub 2009 Jul 15. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (13) Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; Jun;91(6):2011-6. Epub 2006 May 23. Review. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (14) Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Homes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad Jr JG, Strom BL. Effect of testosterone treatment

on bone mineral density in men over 65 years of age. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:1966-1972. **Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte**

(15) Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 2004; Feb;89(2):503-10. **Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte**

(16) Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; Jan 2;299(1):39-52. **Evidenzgrad 1b Oxford für Knochendichte**

(17) Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; Jun;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354. **Evidenzgrad 5 Oxford**

5.3.2 Aromatasehemmer

Eine Therapie mit Aromatasehemmern ist bei postmenopausalen Frauen ein mäßiggradiger Risikofaktor für Frakturen (relatives Risiko ca 1,5 für alle Frakturen) (1-9) (A). Die Interaktionen mit den anderen Risikofaktoren bezüglich des Frakturrisikos sind nur ungenügend untersucht. Für die Abschätzung des absoluten Frakturrisikos wird von der Leitliniengruppe eine weitgehende Unabhängigkeit von den anderen Risiken angenommen (D). Weitere Studien sind hier aber nach Ansicht der Leitliniengruppe notwendig. Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Absetzen der Medikation ist nicht explizit gezeigt, aber nach Einschätzung der Leitliniengruppe anzunehmen.

Die Arbeitsgruppe ist der Meinung, dass eine Basisdiagnostik bei Frauen, die mit Aromatasehemmern behandelt werden, als Einzelfallentscheidung auch vor dem 60. Lebensjahr möglich sein sollte.

(1) Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC; Intergroup Exemestane Study group. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2007; Feb;8(2):119-27.

Evidenzgrad 1+ SIGN

(2) Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, Lipton A, Tubiana-Hulin M. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008; Aug;19(8):1407-16. doi: 10.1093/annonc/mdn164. Epub 2008 Apr 29,

Evidenzgrad 1a Oxford

(3) Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, Powles T, Selby P, Coleman RE. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34 Suppl 1:S3-18. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.03.007. Epub 2008 Jun 2. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(4) Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchenko M, Boyce SP, Mallett D, Perez EA. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer.* 2006; Jun;7(2):127-32.

Evidenzgrad 2b Oxford

(5) Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Tu D. Late Extended Adjuvant Treatment With Letrozole Improves Outcome in Women With Early-Stage Breast Cancer Who Complete 5 Years of Tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2008; Apr 20;26(12):1948-55. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6798. Epub 2008 Mar 10. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3659. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(6) Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens RJ, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Láng I, Del Mastro L, Gladiëff L, Rabaglio M, Smith IE, Chirgwin JH, Goldhirsch A. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2008; Apr 20;26(12):1972-9. Epub 2008 Mar 10. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(7) Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, Rabaglio M, Ansari RH, Johnson DB, Tozer R, D'Souza DP, Chalchal H, Spadafora S, Stearns V, Perez EA, Liedke PE, Lang I, Elliott C, Gelmon KA, Chapman JA, Shepherd LE. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013; Apr 10;31(11):1398-404. doi: 10.1200/JCO.2012.44.7805. Epub 2013 Jan 28. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(8) Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thürlimann B, Mouridsen H, Campone M, Forbes JF, Paridaens RJ, Colleoni M, Pienkowski T, Nogaret JM, Láng I, Smith I, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS; for the BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol*. 2009; Sep;20(9):1489-98. Epub 2009 May 27. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(9) Becker T1, Lipscombe L, Narod S, Simmons C, Anderson GM, Rochon PA. Systematic review of bone health in older women treated with aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2012; Sep;60(9):1761-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04107.x. **Evidenzgrad 1a Oxford**

5.3.3 Glukokortikoide

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

Bei Patienten, die Glukokortikoide als Substitutionstherapie eines Hypokortisolismus (z. B. Morbus Addison) einnehmen, wurde eine erhöhte Frakturrate bei korrekter Substitution nicht beobachtet. Auch eine niedrigdosierte orale Glukokortikoidtherapie (2,5 mg – 5,0 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) im Rahmen der Therapie einer rheumatoiden Arthritis scheint nach Ansicht der Leitliniengruppe unabhängig von der Grunderkrankung nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko einherzugehen (7) (C).

Eine inhalative hochdosierte Therapie mit Glukokortikoiden ist vermutlich ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen bei über 50-jährigen Personen. Die Studienlage ist hier aber nicht konsistent (8-10) (B).

Das Frakturrisiko ist im Verlauf von einem Jahr nach Absetzen der Glukokortikoide zumindest teilweise reversibel (11). Die Frage, ob eine mehr als 12 Monate zurückliegende Einnahme von Glukokortikoiden, die mehr als 3 Monate durchgeführt wurde, einen

nachhaltigen negativen Einfluss auf das Frakturrisiko haben kann, ist nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht eindeutig geklärt.

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

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

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

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

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

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

(7) Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2012; Feb;23(2):581-7. doi: 10.1007/s00198-011-1584-3. Epub 2011 Feb 25. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(8) Loke YK1, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational

studies. Thorax. 2011; Aug;66(8):699-708. doi: 10.1136/thx.2011.160028. Epub 2011 May

20. Evidenzgrad 1a Oxford

(9) Yang IA1, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012; Jul 11;7:CD002991. doi: 10.1002/14651858.CD002991.pub3. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(10) Drummond MB1, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008; Nov 26;300(20):2407-16. doi: 10.1001/jama.2008.717. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(11) Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. Osteoporos Int. 2013; Sep;24(9):2493-8. doi: 10.1007/s00198-013-2352-3. Epub 2013 Apr 10. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.3.4 Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen)

Eine Therapie mit Glitazonen ist ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen bei Frauen (relatives unadjustiertes Frakturrisiko 2,2) (1-4) (A). Die Interaktionen mit anderen Frakturrisiken sind unzureichend bekannt. Es ist auch unbekannt, ob das Risiko durch eine Osteoporose-Therapie beeinflussbar ist. Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Beendigung der Glitazontherapie oder nach Einleitung einer Substitution ist anzunehmen, aber nicht explizit gezeigt.

(1) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006; Dec 7;355(23):2427-43. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(2) Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Laroche R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial JAMA. 2008; Apr 2;299(13):1561-73.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(3) Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. CMAJ 2009; Jan 6;180(1):32-9. doi: 10.1503/cmaj.080486. Epub 2008 Dec 10. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(4) Bilik D, McEwen LN, Brown MB, Pomeroy NE, Kim C, Asao K, Crosson JC, Duru OK, Ferrara A, Hsiao VC, Karter AJ, Lee PG, Marrero DG, Selby JV, Subramanian U, Herman WH. Thiazolidinediones and Fractures: Evidence from Translating Research into Action for Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010; Oct;95(10):4560-5. Epub 2010 Jul 14.

Evidenzgrad 3b Oxford

5.3.5 Medikamente, die Stürze begünstigen

Sedativa (relatives Risiko ca 1,5) (1) (B), Orthostase-auslösende Medikamente (D), und Neuroleptika (D) sind bei beiden Geschlechtern mit einem mäßig erhöhten Frakturrisiko verbunden. Für Benzodiazepine ist das Risiko für alle Frakturen 1,25-fach leicht erhöht (2-6). Das erhöhte Frakturrisiko ist nach Absetzen der Medikation vermutlich reversibel.

(1) Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Cummings SR, Orwoll E; for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Predictors of Non-Spine Fracture in Elderly Men: the MrOS Study. J Bone Miner Res. 2007; 22:211-19. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. CNS Drugs. 2003; 17(11):825-37. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(3) Kallin K, Jensen J, Olsson LL, Nyberg L, Gustafson Y. Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract.* 2004; Jan;53(1):41-52. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(4) Tamblyn R, Abrahamowicz M, du Berger R, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc.* 2005; Feb;53(2):233-41. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(5) Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, Ross-Degnan D. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med.* 2004; Jul 26;164(14):1567-72. **Evidenzgrad 2- SIGN**

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

5.3.6 Depression / Antidepressiva

Eine Depression bzw. die Einnahme von Antidepressiva sind bei beiden Geschlechtern mit einem mäßig, ca 1-5-fach erhöhten Frakturrisiko für nichtvertbrale Frakturen, Hüftfrakturen und Wirbelkörperfrakturen verbunden (1-10) (A).

(1) Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol.* 2003; Jul 1;158(1):77-84. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(2) Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet.* 1998; May 2;351(9112):1303-7. **Evidenzgrad 2- SIGN**

- (3) Cummings SR; Nevitt MC; Browner WS; Stone K; Fox KM; Ensrud KE; Cauley J; Black D; Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; Mar 23;332(12):767-73. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (4) Schneeweiss S, Wang PS. Association between SSRI use and hip fractures and the effect of residual confounding bias in claims database studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; Dec;24(6):632-8. **Evidenzgrad 2- SIGN**
- (5) Mussolino ME. Depression and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Public Health Rep.* 2005; Jan-Feb;120(1):71-5. **Evidenzgrad 2- SIGN**
- (6) Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int.* 2010; Oct;21(10):1627-35. doi: 10.1007/s00198-010-1181-x. Epub 2010 Mar 4. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (7) Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int.* 2012; Jan;23(1):365-75. doi: 10.1007/s00198-011-1778-8. Epub 2011 Sep 9. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (8) Kallin K, Jensen J, Olsson LL, Nyberg L, Gustafson Y. Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract.* 2004; Jan;53(1):41-52. **Evidenzgrad 2- SIGN**
- (9) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2012; May 22;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (10) Rabenda V1, Nicolet D, Beaudart C, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis, *Osteoporos Int.* 2013; Jan;24(1):121-37. doi: 10.1007/s00198-012-2015-9. Epub 2012 May 26. **Evidenzgrad 1a Oxford.**

5.3.6 Protonenpumpenhemmer

Für die Einnahme von Protonenpumpenhemmern konnte vor allem bei einer Langzeiteinnahme eine mäßige Risikoerhöhung (relatives Risiko 1,1-1,9) für Frakturen nachgewiesen werden (1-8) (A). Die Kausalität ist unklar. Eine veränderte Kalziumaufnahme scheint nach Ansicht der Leitliniengruppe als Mechanismus keine Bedeutung zu haben (9-11).

(1) Targownik LE1, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *CMAJ*. 2008; 179: 319-326.

Evidenzgrad 1b Oxford

(2) Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006; 296: 2947–2953. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int*. 2008; Oct;83(4):251-9. Epub 2008 Sep 24. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(4) Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, Reid DM, Eastell R, Glüer CC. Increase in Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women Using Omeprazole. *Calcif Tissue Int*. 2009; Jan;84(1):13-9. doi: 10.1007/s00223-008-9188-4. Epub 2008 Nov 21.

Evidenzgrad 2b Oxford

(5) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medication and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006; 79:76-83. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(6) Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG, de Boer A, van Staa T, de Vries F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a

population-based case-control study. *Osteoporos Int.* 2011; Mar;22(3):903-10. doi: 10.1007/s00198-010-1337-8. Epub 2010 Jun 29. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(7) Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD; CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2013; Apr;24(4):1161-8. doi: 10.1007/s00198-012-2112-9. Epub 2012 Aug 14. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(8) Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA Jr, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012; Jan 30;344:e372. doi: 10.1136/bmj.e372. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(9) Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: Risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011; Apr 1;48(4):768-76. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.015. Epub 2010 Dec 23. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(10) Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, Caseria DM, O'Brien KO, Proctor DD, Simpson CA, Kerstetter JE, Insogna KL. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young healthy individuals: a randomized, crossover controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2010; Oct;25(10):2205-11. doi: 10.1002/jbmr.108. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(11) Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, Alvig AL, Shafer MM. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res.* 2010; Dec;25(12):2786-95. doi: 10.1002/jbmr.166. Epub 2010 Jun 24. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

5.3.7 Schleifendiuretika

Die Einnahme von Schleifendiuretika ist mit einer mäßigen Zunahme (relatives Risiko 1,4) von Frakturen assoziiert (1) (C). Eine Fall-Kontrollstudie zeigt ein passager erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen in den ersten Tagen nach Beginn einer Thiazid- oder

Schleifendiuretikatherapie (2). Aufgrund des insgesamt mäßigen Risikos und der Unsicherheiten bezüglich der Interaktion mit anderen Risikofaktoren empfiehlt die Leitliniengruppe keine Berücksichtigung als Risikofaktor für die Diagnostik und die Therapieentscheidung.

(1) Solomon DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA. The risk of fractures in older adults using anti-hypertensive medications. *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1561-7. doi: 10.1002/jbmr.356. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(2) Berry SD, Zhu Y, Choi H, Kiel DP, Zhang Y. Diuretic initiation and the acute risk of hip fracture. *Osteoporos Int.* 2013; Feb;24(2):689-95. doi: 10.1007/s00198-012-2053-3. Epub 2012 Jul 13. **Evidenzgrad 2b Oxford**

5.4 Sonstige klinische und medikamentöse Risiken

Es gibt weitere seltene Formen von Erkrankungen oder Konditionen mit einem erhöhten Frakturrisiko, die hier nicht aufgeführt sind. Beispiele hierfür sind z. B. verschiedene andere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, von denen in der DVO-Leitlinie 2014 aufgrund der Häufigkeit und der Evidenzlage nur die Rheumatoide Arthritis und die Spondylitis ankylosans aufgeführt sind. Für weitere seltene Formen von Erkrankungen oder Konditionen mit einem erhöhten Frakturrisiko, die in dieser Leitlinie nicht aufgeführt sind, empfiehlt die Leitliniengruppe, das mit der Krankheit oder der Kondition verbundene spezifische relative Frakturrisiko analog zu den hier erörterten Frakturrisiken in das alters- und geschlechtsspezifische Frakturrisikoprofil einzubeziehen (D), ggf. unter Zuhilfenahme der Empfehlungen der jeweiligen in Bezug auf diese Frakturrisiken involvierten Fachgesellschaften.

6. Spezifische messtechnische Einzelrisikofaktoren

6.1 DXA-Knochendichtemessung

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

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

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

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

Evidenzgrad 1a Oxford

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

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

Veränderungen der Knochendichte als Frakturrisikofaktor

In mehreren epidemiologischen Studien war das Ausmass des Knochendichteverlusts im Verlauf ein Risikofaktor für Frakturen unabhängig von der Ausgangsknochendichte. In den Studien, in denen für die abschließende Knochendichtemessung adjustiert wurde, kam es aber zu einer deutlichen Abschwächung dieses Risikofaktors (1-6).

(1) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res*. 2003; Aug;18(8):1547-53. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int*. 2005; Jun;16(6):603-9. Epub 2004 Sep 21. **Evidenzgrad 1b Oxford.**

(3) Berger C, Langsetmo L, Joseph L, Hanley DA, Davison S, Josse RG, Prior JC, Kreiger N, Tenenhouse A, Goltzman D; the CaMos Research Group. Association Between Change in Bone Mineral Density (BMD) and Fragility Fracture in Women and Men. *J Bone Miner Res.* 2009; Feb;24(2):361-70. doi: 10.1359/jbmr.081004. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(4) Cawthon PM, Ewing SK, Mackey DC, Fink HA, Cummings SR, Ensrud KE, Stefanick ML, Bauer DC, Cauley JA, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Change in hip bone mineral density and risk of subsequent fractures in older men. *J Bone Miner Res.* 2012; Oct;27(10):2179-88. doi: 10.1002/jbmr.1671. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(5) Ahmed LA, Emaus N, Berntsen GK, Bjørnerem A, Fønnebø V, Jørgensen L, Schirmer H, Størmer J, Joakimsen RM. Bone loss and the risk of non-vertebral fractures in women and men: the Tromsø study. *Osteoporos Int.* 2010; Sep;21(9):1503-11. doi: 10.1007/s00198-009-1102-z. Epub 2009 Nov 21. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(6) Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Femoral Neck Bone Loss Predicts Fracture Risk Independent of Baseline BMD, *J Bone Miner Res.* 2005; 20(7):1195-1201. **Evidenzgrad 2b Oxford**

6.2. Quantitative Ultraschallverfahren

Quantitative Ultraschall (QUS) Verfahren erlauben eine Abschätzung des Frakturrisikos. Ähnlich der DXA-Knochendichte sind QUS-Variablen kontinuierlich skaliert und ihr Zusammenhang mit dem Frakturrisiko ist exponentiell (1-14). Es gibt unterschiedliche QUS-Verfahren und -Variablen, die die Frakturrisikovorhersage unterschiedlich gut gestatten und die unterschiedlich gut untersucht sind. In einer Metanalyse aus 18 Studien mit 55.164 Frauen und 5 Studien mit 13.742 Männern fand sich ein Frakturrisikogradient (relatives Frakturrisiko pro Standardabweichung) für BUA von 1,4 (95% KI 1,25-1,57) für alle Frakturen, 1,69 (95% KI 1,43-2,00) für Hüftfrakturen und 1,8 (95% KI 1,42-2,28) für vertebrale Frakturen. Der Risikogradient von SOS war 1,46 (95% KI 1,33-1,60) für alle Frakturen, 1,96 (95% KI 1,64-

2,34) für Hüftfrakturen und 2,6 (95% KI 1,81-3,73) für vertebrale Frakturen. Die Frakturprädiktion war bei älteren Männern und Frauen ähnlich (15) (A).

(1) Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Ambrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of Five Quantitative Ultrasound Devices and Bone Densitometry With Osteoporotic Vertebral Fractures in a Population-Based Sample: The OPUS Study. *J Bone Miner Res.* 2004; May;19(5):782-93.

Evidenzgrad 1b Oxford

(2) Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Caffarelli C, Merlotti D, Rossi S, Cadirni A, Nuti R. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int.* 2005; Aug;16(8):963-8. Epub 2004 Dec 14. **Evidenzgrad 3b Oxford.**

(3) Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S, Alhava E. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. *Osteoporos Int.* 2004; 15(3):190-5. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(4) Khaw PK, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, Oakes S, Day N. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet.* 2004; Jan 17; 363(9404): 197-202. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(5) Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Chen Y-T, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res.* 2002; 17:2222-2230. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(6) Pluijm SM1, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporos Int.* 1999; 9(6): p. 550-6. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(7) Mulleman D1, Legroux-Gerot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2002; 13(5): p. 388-93.

Evidenzgrad 3b Oxford

(8) Marin F, Gonzalez-Macias J, Diez-Perez A, Palma S, Delgado-Rodriguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2006; Jul;21(7):1126-35. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(9) Moayyeri A, Kaptoge S, Dalzell N, Bingham S, Luben RN, Wareham NJ, Reeve J, Khaw KT. Is QUS or DXA Better for Predicting The 10-year Absolute Risk of Fracture? *J Bone Miner Res.* 2009; Jul;24(7):1319-25. doi: 10.1359/jbmr.090212. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(10) Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study. *J Bone Miner Res.* 2006; Mar;21(3):413-8. Epub 2005 Dec 19. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Kwok T, Khoo CC, Leung J, Kwok A, Qin L, Woo J, Leung PC. Predictive values of calcaneal quantitative ultrasound and dual energy X ray absorptiometry for non-vertebral fracture in older men: results from the MrOS study (Hong Kong). *Osteoporos Int.* 2012; Mar;23(3):1001-6. doi: 10.1007/s00198-011-1634-x. Epub 2011 Apr 29. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Guessous I, Cornuz J, Ruffieux C, Burckhardt P, Krieg MA. Osteoporotic Fracture Risk in Elderly Women: Estimation with Quantitative Heel US and Clinical Risk Factors. *Radiology.* 2008; Jul;248(1):179-84. doi: 10.1148/radiol.2481070986. Epub 2008 May 15. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(13) Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Quantitative ultrasound and fracture risk prediction in non-osteoporotic men and women as defined by WHO criteria. *Osteoporos Int.* 2013; Mar;24(3):1015-22. doi: 10.1007/s00198-012-2001-2. Epub 2012 Aug 10. **Evidenzgrad 1b Oxford.**

(14) Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Riedmüller G, Brueck C, Fahrleitner-Pammer A. Hip and nonvertebral

fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; May;92(5):1678-86. Epub 2007 Feb 20.

Evidenzgrad 1b Oxford

(15) Moayeri A1, Adams JE, Adler RA, Krieg MA, Hans D, Compston J, Lewiecki EM. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2012; Jan;23(1):143-53. doi: 10.1007/s00198-011-1817-5. Epub 2011 Oct 27.

Evidenzgrad 1a Oxford

6.3 QCT, HR-QCT, pQCT, CTXA und HR-pQCT

6.3.1 QCT der Wirbelkörper zur Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen

QCT-Messungen an den Wirbelkörpern könnten bezüglich einer vertebrealen Frakturrisikovorhersage nach Ansicht der Leitliniengruppe der DXA-Methode überlegen sein (1). Allerdings variierte der Risikogradient abhängig von der Adjustierungsmethode erheblich (zwischen 5,7 und 9,9 pro Standardabweichung), während er für DXA-Messungen an den Wirbelkörpern recht konstant um 3,2 bis 3,4 lag, damit allerdings erheblich höher als typische Literaturwerte von 1,9. QCT Frakturrisikovorhersagedaten mit anderen Risikogradienten (1,8 für Frauen bzw. 1,5 für Männer) wurden ohne direkten Vergleich mit DXA in einer weiteren Studie berichtet (2). Es fehlen somit nach Ansicht der Leitliniengruppe konsistente prospektive Studien und vor allem standardisierte Referenzdaten, die für eine Routineanwendung der Methode erforderlich wären.

(1) Wang X1, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, Jekir M, Christensen J, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll E, Black DM; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group, Keaveny TM. Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res* 2012; Apr;27(4):808-16. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Kopperdahl DL1, Aspelund T, Hoffmann PF, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, Harris TB, Gudnason V, Keaveny TM. Assessment of incident spine and hip fractures in women and

men using finite element analysis of CT scans. J Bone Miner Res 2014; Mar;29(3):570-80, manuscript online August 16, 2013. **Evidenzgrad 1b Oxford**

6.3.2 CTXA und QCT am proximalen Femur zur Vorhersage von Hüftfrakturen

Auch für QCT-Messungen am proximalen Femur gibt es prospektive Daten zur Hüftfrakturrisikoabschätzung (1, 2) mit Risikogradienten zwischen 2,6 und 3,6. Bei der Studie mit dem höheren Risikogradienten wies allerdings auch die DXA-Messung einen sehr hohen Risikogradienten von 4,1 auf. Somit ist nach Ansicht der Leitliniengruppe davon auszugehen, dass der QCT Risikogradient für Messung an der Hüfte für das Risiko von Hüftfrakturen ähnlich dem Wert der DXA ist, nach den meisten prospektiven Studien also bei ungefähr 2,6 liegt.

Mittels QCT Messungen an der Hüfte können mit Hilfe einer Spezialsoftware Schätzwerte für die Knochenflächendichte von Femurhals und Gesamtfemur und auch daraus abgeleitete T-Scores ermittelt werden. Dieses Verfahren wird als CTXA (Computed Tomography X-Ray Absorptiometry) bezeichnet. In einer Studie ist gezeigt worden, dass CTXA basierte T-Scores mit entsprechenden DXA T-Scores mit einem RMS Fehler von 0,4 T-Scores für den Femurhals und 0,36 T-Scores für den Gesamtfemur korrelieren (3). Damit können also bei vorliegenden CTXA Ergebnissen nach Ansicht der Leitliniengruppe die DXA Hüft T-Scores im Rahmen dieses Restfehlers abgeschätzt werden.

Auch zwischen QCT Werten und DXA T-Scores bestehen signifikante Korrelationen (4), aber da die *absoluten* Werte von der Software, dem eingesetzten Scanner und dem Kalibrierungsstandard abhängen, kann hier keine allgemeingültige Umrechnungsformel spezifiziert werden. Unsicherer sind nach Ansicht der Leitliniengruppe die Aussagen, wenn unkalibrierte Hounsfield-Einheiten zur Abschätzung der DXA herangezogen werden sollen (5,6), da hier zusätzlich die Variabilität der CT-Scanner Kalibrierung beiträgt.

Bedacht werden muss nach Meinung der Leitliniengruppe, dass die Strahlenexposition von QCT Aufnahmen an der Hüfte mit 2,5 - 3 mSv (7) deutlich höher als bei DXA ist (8). Da ein Mehrwert von CTXA gegenüber DXA nicht erwartet werden kann, kann nach Meinung der

Leitliniengruppe die Durchführung einer QCT Messung an der Hüfte spezifisch zum Zwecke der Erstellung einer CTXA Analyse anstelle einer DXA Aufnahme nicht empfohlen werden. Für die sonstigen QCT Informationen, die parallel zur CTXA bei einer Hüft QCT gewonnen werden, ist nach Auffassung der Leitliniengruppe ein Mehrwert gegenüber DXA Messungen bisher nicht nachgewiesen worden (siehe Kapitel zu QCT).

Wurde andererseits eine CT Messung unabhängig von einer Indikation für eine Osteoporosediagnostik durchgeführt, z.B. im Rahmen einer Kolonographie oder eines Abdomen CT, so könnten nach Ansicht der Leitliniengruppe dabei gewonnene CTXA Werte im oben angegebenen Sinne interpretiert werden. Ob die Verwendung von Kontrastmitteln die CTXA Ergebnisse beeinflusst, kann nicht beurteilt werden, da entsprechende Studien bisher nur Ergebnisse für QCT Variablen, nicht aber für CTXA, liefern. Gleiches gilt für die nichtsimultane Kalibrierung, wo nach Auffassung der Leitliniengruppe auch explizit Studien mit Einsatz von CTXA nötig wären, um die Wertigkeit beurteilen zu können.

(1) Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, Cummings SR, Lang TF, Cauley JA, Ensrud KE, Nielson CM, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. *J Bone Miner Res.* 2008; Aug;23(8):1326-33. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, Harris TB, Gudnason V, Keaveny TM. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res.* 2014; Mar;29(3):570-80, manuscript online August 16, 2013. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Khoo BC, Brown K, Cann C, Zhu K, Henzell S, Low V, Gustafsson S, Price RI, Prince L. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores. *Osteoporos Int.* 2009; Sep;20(9):1539-45. doi: 10.1007/s00198-008-0820-y. Epub 2008 Dec 24. **Evidenzgrad 2b für Vergleich DXA versus CTXA**

(4) Gruber M, Bauer JS, Dobritz M, Beer AJ, Wolf P, Woertler K, Rummeny EJ, Baum T. Bone mineral density measurements of the proximal femur from routine contrast-enhanced MDCT data sets correlate with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol.* 2013;

Feb;23(2):505-12. doi: 10.1007/s00330-012-2629-5. Epub 2012 Aug 30. **Evidenzgrad 2b für Vergleich DXA versus MDCT**

(5) Summers RM1, Baecher N, Yao J, Liu J, Pickhardt PJ, Choi JR, Hill S. Feasibility of simultaneous computed tomographic colonography and fully automated bone mineral densitometry in a single examination. *J Comput Assist Tomogr.* 2011; Mar-Apr;35(2):212-6. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182032537. **Evidenzgrad 2b für Reproduzierbarkeit der Messungen Oxford**

(6) Pickhardt PJ1, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med.* 2013; Apr 16;158(8):588-95. doi: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(7) Engelke K1, Adams JE, Armbrrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, Felsenberg D, Ito M, Prevrhal S, Hans DB, Lewiecki EM. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008; Jan-Mar;11(1):123-62. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.010. **Evidenzgrad 2a Oxford**

(8) Damilakis J1, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol.* 2010; Nov;20(11):2707-14. doi: 10.1007/s00330-010-1845-0. Epub 2010 Jun 18. **Evidenzgrad 2a Oxford**

6.3.3 Periphere QCT an Radius und Tibia

Wie schon in der Langfassung der DVO-Leitlinie zur Osteoporose 2006 beschrieben, erlaubt die periphere QCT (pQCT) als Einzelschichtmessung am distalen Radius die Frakturrisikovorhersage am proximalen Femur. Die aus vier Querschnittsstudien gemittelte Odds ratio für die Messung der Knochendichte der Spongiosa beträgt 1,9 (1-4). Für nichtvertebrale Frakturen gibt es eine prospektive Studie. Bei Männern konnte deren Inzidenz mit 18 von 21 angebotenen Variablen mit Risikogradienten zwischen 1,4 und 2,2 pro Standardabweichung gezeigt werden, im Vergleich zu einem Wert von 2,3 für DXA am

Schenkelhals. Der beste Index an Radius (33% Messort) und Tibia (4% Messort) war der Strength-Strain-Index_x mit Risikogradienten von 2,2 bzw. 2,0 (5). Zur vertebrealen Frakturrisikovorhersage ist die Einzelschicht pQCT nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht geeignet.

(1) Augat P1, Fan B, Lane NE, Lang TF, LeHir P, Lu Y, Uffmann M, Genant HK. Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. *Bone*. 1998; Apr;22(4):395-402. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(2) Formica CA1, Nieves JW, Cosman F, Garrett P, Lindsay R. Comparative assessment of bone mineral measurements using dual X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 1998; 8(5):460-7. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(3) Majumdar S1, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. *Osteoporos Int*. 1999; 10(3):231-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(4) Clowes JA, Eastell R, Peel NF. The discriminative ability of peripheral and axial bone measurements to identify proximal femoral, vertebral, distal forearm and proximal humeral fractures: a case control study. *Osteoporos Int*. 2005; 16(12):1794-1802. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(5) Sheu Y1, Zmuda JM, Boudreau RM, Petit MA, Ensrud KE, Bauer DC, Gordon CL, Orwoll ES, Cauley JA; Osteoporotic Fractures in Men MrOS Research Group. Bone strength measured by peripheral quantitative computed tomography and the risk of nonvertebral fractures: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res*. 2011; Jan;26(1):63-71. doi: 10.1002/jbmr.172. **Evidenzgrad 1b Oxford**

6.3.3 Hochauflösende QCT Verfahren: HR-QCT und HR-pQCT

Hochauflösende Quantitative Computertomographie (HR-QCT) kann einerseits an der Wirbelsäule, andererseits an peripheren Knochen wie dem Radius und der Tibia, dort als

Hochauflösende periphere Quantitative Computertomographie (HR-pQCT) eingesetzt werden. Diese Verfahren erlauben neben der Bestimmung der volumetrischen trabekulären und kortikalen Knochenmineraldichte auch die Messung von Aspekten der Knochenmikrostruktur. Es gibt hier nur Querschnittsanalysen zur Frakturdiskriminierung. Für HR-QCT wurde eine der QCT und DXA mindestens ebenbürtige Diskriminierung von vertebralem Frakturen gezeigt (1), und es konnte bei Patienten unter Glukokortikoidtherapie Unterschiede im Therapieverlauf hinsichtlich Knochendichte und –mikrostruktur zwischen Bisphosphonat und Teriparatid nachgewiesen werden (2).

Für HR-pQCT gibt es eine Anzahl von Studien, in denen gezeigt wurde, dass sowohl Knochendichte als auch Mikrostrukturparameter gemessen am distalen Radius als auch an der Tibia zur Diskriminierung nicht traumatischer Frakturen geeignet sind (3-7). Es gibt aber fast keine Studien, die isoliert für Wirbelkörperfrakturen standardisierte und auf DXA der Wirbelsäule normierte Odds Ratios angeben (8,9). Alle untersuchten Variablen, die die Mikroarchitektur beschreiben, waren nicht signifikant. Kortikale Dicke und Dichte waren signifikant in der Diskriminierung lediglich starker Wirbelkörperfrakturen (9).

Weitere prospektive Studien, Standardisierung und Referenzdaten sind nach Ansicht der Leitliniengruppe für einen klinischen Routineeinsatz vonnöten.

(1) Graeff C1, Marin F, Petto H, Kayser O, Reisinger A, Peña J, Zysset P, Glüer CC. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 2013; Feb;52(2):568-77. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.036. Epub 2012 Nov 10.. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(2) Glüer CC1, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Mörcke R, Papaioannu N, Farahmand P, Minisola S, Martínez G, Nolla JM, Niedhart C, Guañabens N, Nuti R, Martín-Mola E, Thomasius F, Kapetanios G, Peña J, Graeff C, Petto H, Sanz B, Reisinger A, Zysset PK. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res*. 2013; Jun;28(6):1355-68. doi: 10.1002/jbmr.1870. **Evidenzgrad 1b für therapiebedingte Strukturelle Parameter Oxford**

- (3) Stein EM¹, Liu XS, Nickolas TL, Cohen A, Thomas V, McMahon DJ, Zhang C, Yin PT, Cosman F, Nieves J, Guo XE, Shane E. Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures. *J Bone Miner Res.* 2010; Dec;25(12):2572-81. doi: 10.1002/jbmr.152. Epub 2010 Jun 18. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (4) Vilayphiou N¹, Boutroy S, Szulc P, van Rietbergen B, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat R. Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in men. *J Bone Miner Res.* 2011; May;26(5):965-73. doi: 10.1002/jbmr.297. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (5) Szulc P¹, Boutroy S, Vilayphiou N, Chaitou A, Delmas PD, Chapurlat R. Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2011; Jun;26(6):1358-67. doi: 10.1002/jbmr.319. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (6) Liu XS¹, Stein EM, Zhou B, Zhang CA, Nickolas TL, Cohen A, Thomas V, McMahon DJ, Cosman F, Nieves J, Shane E, Guo XE. Individual trabecula segmentation (ITS)-based morphological analyses and microfinite element analysis of HR-pQCT images discriminate postmenopausal fragility fractures independent of DXA measurements. *J Bone Miner Res.* 2012; Feb;27(2):263-72. doi: 10.1002/jbmr.562. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (7) Nishiyama KK¹, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Women with previous fragility fractures can be classified based on bone microarchitecture and finite element analysis measured with HR-pQCT. *Osteoporos Int.* 2013; May;24(5):1733-40. doi: 10.1007/s00198-012-2160-1. Epub 2012 Nov 20. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (8) Melton LJ 3rd¹, Riggs BL, Keaveny TM, Achenbach SJ, Hoffmann PF, Camp JJ, Rouleau PA, Bouxsein ML, Amin S, Atkinson EJ, Robb RA, Khosla S. Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2007; Dec;22(12):1885-92. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (9) Sornay-Rendu E¹, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal

women. J Bone Miner Res. 2009; Apr;24(4):737-43. doi: 10.1359/jbmr.081223. **Evidenzgrad 2b Oxford**

6.3.4 Interpretation von Ultraschall, QCT und CTXA in Hinblick auf das Frakturrisiko

Sofern für ein Verfahren der standardisierte Frakturrisikogradient sRR für Wirbelkörper- bzw. Hüftfrakturen bekannt ist, kann nach Ansicht der Leitliniengruppe, basierend auf Tabelle A, eine Interpretation von messtechnischen Befunden im Hinblick auf die Höhe des damit verbundenen relativen Frakturrisikos erfolgen. Die Tabelle zeigt die für die Erreichung eines 10-Jahres Wirbelkörper- und Hüftfrakturrisikos von 20% (Indikation zur Basisdiagnostik) zu erreichenden Z-Scores. Im Allgemeinen haben Verfahren für Wirbelkörper- bzw. Hüftfrakturen unterschiedliche sRR Werte (ist für eine der Frakturarten kein Risikogradient bekannt, so sollte man konservativ von einem sRR von 1 für diese Frakturart ausgehen). Aus diesen beiden Werten muss ein geschätzter Mittelwert gewonnen werden, welcher der jeweiligen Häufigkeit von Wirbelkörper bzw. Hüftfrakturen Rechnung trägt: so wäre bei z.B. 50-jährigen nur der sRR von Wirbelkörperfrakturen zu verwenden, da in diesem Alter Hüftfrakturen sehr selten sind, und damit der sRR für Hüftfrakturen nicht beitragen kann. Mit zunehmendem Alter nähert sich die Hüftfrakturinzidenz immer mehr an die die Wirbelkörperfrakturen an, bis sie bei Frauen um die 90 Jahre etwa gleich hoch ist. In diesem Alter könnte man dann nach Ansicht der Leitliniengruppe für Wirbelkörper- und/oder Hüftfrakturrisiko ein sRR ansetzen, das zumindest grob einem Mittelwert der beiden sRR für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen entspricht. Im Alter von 80 Jahren ist die Rate von Hüftfrakturen etwa halb so hoch wie die von Wirbelkörperfrakturen, im Alter von 70 Jahren beträgt ihre Rate ein Drittel und im Alter von 60 Jahren weniger als ein Viertel der von Wirbelkörperfrakturen. Aus diesen sehr groben Anhaltswerten kann man überschlagsmäßig über einen gewichteten Mittelwert des sRR für den altersüblichen Frakturmix aus Wirbelkörper- und Hüftfrakturen abschätzen und damit mittels Tabelle A den Z-Score ablesen, für den ein 20%iges Wirbelkörper und/oder Hüftfrakturrisiko erreicht wird. Die Tabelle A gilt nur für Frauen, da für Männer nur sehr begrenzte Daten vorliegen.

Tabelle B gibt die standardisierten Frakturrisikogradienten an. Die im oberen Teil der Tabelle aufgeführten DXA sRR Werte wurden zusammen mit den in den entsprechenden Studien angegebenen DXA relative Risikogradienten oder Odds Ratios zur Standardisierung der anderen Techniken benutzt. Alle Studien, die keine Angaben zu DXA enthalten, konnten daher nicht berücksichtigt werden.

Tabelle A Z-Score, ab dem ein 10-Jahres Frakturrisiko von 20% überschritten ist, in Abhängigkeit vom Alter der Patientin und dem standardisierten Risikogradienten des Gerätes. Gültig für Geräte, die signifikante Risikogradienten für Wirbelkörper UND Hüftfrakturen zeigen (nicht für DXA). Untersuchungen bei Patientinnen in Altersbereichen, in denen keine fettgedruckten Werte für den jeweiligen Risikogradienten vorliegen, sind nach Ansicht der Leitliniengruppe wenig sinnvoll, da entweder (bei Jüngeren) die für eine Indikation zur Basisdiagnostik nötigen Z-Score Werte nur sehr selten (< 2,5% der Normalbevölkerung) gemessen werden dürften bzw. (bei Älteren) der Indexwert von 20% bereits ohne apparative Messung, alleine auf Grund des Alters erreicht wäre.

Alter \ sRR	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.4	2.6	2.8	3.0
50	-10.0	-7.0	-5.5	-4.7	-4.1	-3.7	-3.4	-3.1	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.3	-2.2
51	-9.5	-6.6	-5.2	-4.4	-3.9	-3.5	-3.2	-3.0	-2.8	-2.6	-2.4	-2.3	-2.2	-2.1
52	-8.9	-6.3	-4.9	-4.2	-3.7	-3.3	-3.0	-2.8	-2.7	-2.4	-2.3	-2.2	-2.1	-2.0
53	-8.4	-5.9	-4.7	-3.9	-3.4	-3.1	-2.9	-2.7	-2.5	-2.3	-2.2	-2.1	-2.0	-1.9
54	-7.8	-5.5	-4.4	-3.7	-3.2	-2.9	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	-2.0	-1.9	-1.8
55	-7.3	-5.1	-4.1	-3.4	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	-1.9	-1.9	-1.8	-1.7
56	-6.7	-4.8	-3.8	-3.2	-2.8	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	-1.9	-1.8	-1.7	-1.7	-1.7
57	-6.2	-4.4	-3.5	-2.9	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	-2.0	-1.8	-1.7	-1.6	-1.6	-1.6
58	-5.6	-4.0	-3.2	-2.7	-2.4	-2.2	-2.0	-1.9	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.5	-1.5
59	-5.1	-3.6	-2.9	-2.5	-2.2	-2.0	-1.8	-1.7	-1.7	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.4
60	-4.5	-3.2	-2.6	-2.2	-2.0	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.3	-1.3	-1.3
61	-4.0	-2.8	-2.3	-2.0	-1.8	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.3	-1.3	-1.2	-1.2	-1.2
62	-3.5	-2.5	-2.0	-1.7	-1.5	-1.4	-1.3	-1.3	-1.2	-1.2	-1.1	-1.1	-1.1	-1.1
63	-2.9	-2.1	-1.7	-1.5	-1.3	-1.2	-1.2	-1.1	-1.1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
64	-2.4	-1.7	-1.4	-1.2	-1.1	-1.1	-1.0	-1.0	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9
65	-1.8	-1.4	-1.1	-1.0	-0.9	-0.9	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8
66	-1.3	-1.0	-0.8	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.8
67	-0.8	-0.6	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.7
68	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5	-0.5	-0.6
69	0.2	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5
70	0.7	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4
71	1.2	0.8	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	-0.1	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3
72	1.7	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2
73	2.2	1.5	1.1	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.3	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.2
74	2.7	1.8	1.3	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.2	0.1	0.0	0.0	-0.1
75	3.1	2.1	1.6	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0
76	3.5	2.4	1.8	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1
77	3.9	2.7	2.0	1.6	1.3	1.1	1.0	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1
78	4.3	2.9	2.2	1.8	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2
79	4.7	3.2	2.4	2.0	1.6	1.4	1.2	1.0	0.9	0.7	0.6	0.4	0.3	0.2
80	5.0	3.4	2.6	2.1	1.8	1.5	1.3	1.1	1.0	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3
81	5.4	3.7	2.8	2.2	1.9	1.6	1.4	1.2	1.1	0.9	0.7	0.6	0.5	0.4
82	5.7	3.9	2.9	2.4	2.0	1.7	1.5	1.3	1.2	0.9	0.8	0.6	0.5	0.4
83	5.9	4.1	3.1	2.5	2.1	1.8	1.6	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5
84	6.2	4.2	3.2	2.6	2.2	1.9	1.7	1.5	1.3	1.1	0.9	0.7	0.6	0.5
85	6.4	4.4	3.4	2.7	2.3	2.0	1.7	1.5	1.4	1.1	0.9	0.8	0.6	0.5
86	6.6	4.5	3.4	2.8	2.4	2.0	1.8	1.6	1.4	1.1	1.0	0.8	0.7	0.6
87	6.7	4.6	3.5	2.9	2.4	2.1	1.8	1.6	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6
88	6.9	4.7	3.6	2.9	2.5	2.1	1.9	1.7	1.5	1.2	1.0	0.9	0.7	0.6
89	7.1	4.8	3.7	3.0	2.5	2.2	1.9	1.7	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8	0.6
90	7.2	4.9	3.8	3.1	2.6	2.2	2.0	1.8	1.6	1.3	1.1	0.9	0.8	0.7

Tabelle B: Standardisierte Alters-adjustierte Risikogradienten (sRR) für DXA, pQCT und QCT. Relative Risikogradienten, Hazard Ratios und Odds Ratios aus der angegebenen Literatur wurden für vertebrale Frakturen auf DXA der LWS und für Frakturen des proximalen Femurs auf DXA der LWS normiert (Details sind in 22 beschrieben)

Methode	Messort	Parameter	klinische Wirbelkörperfrakturen	Wirbelkörperfrakturen	proximale Femurfrakturen
DXA	Gesamt-femur	BMD _a	60 Jahre: 1,4 (1,3-1,5) (1) * 70 Jahre: 1,5 (1,4-1,6) (1)* 80 Jahre: 1,7 (1,6-1,8) (1) * 1,6 (1,4-1,7) (2) *	1,9 (1,8-2,1) (2) *	60 Jahre: 3,1 (2,4-3,9) (1) * 70 Jahre: 2,8 (2,4-3,2) (1) * 80 Jahre: 2,3 (2,1-2,5) (1) * 2,4 (2,2-2,6) (2)*
	LWS	PA BMD _a L1-L4	1,5 (1,4-1,7) (2) *	1,9 (1,8-2,0) (2) *	1,5 (1,3-1,7) (2) *
Einschicht pQCT	ultradistaler Radius 4% site	integrale BMD		1,1 ns (3) 1,3 ns (4) 1,7 (5)	2,6 (3) 1,1 ns (6) 1,6 (5)
		trabekuläre BMD		1,2 ns (3) 1,3 ns (4) 1,5 (5)	2,4 (3) 1,5 (6) 1,9 (7) 1,7 (5)
		kortikale BMD		1,2 ns (4) 1,4 (5)	1,5 (5)
		kortikale Fläche		1,9 (8)	
	Radius Diaphyse	kortikale BMD		1,3 (5)	1,3 (5)
Mehrschicht pQCT	distaler Radius	integrale BMD		1,5 (9)	
		trabekuläre BMD		1,6 (9)	
	Radius Metaphyse	relative kortikale Fläche		2,0 (9)	
	Radius Diaphyse	integrale BMD		1,8 (9)	
hr-pQCT	ultradistaler Radius	BV/TV		ns ³ (10)	
		Tb.N		ns ² (11) ns ³ (10)	
		Tb.Sp		ns ² (11) ns ³ (11)	
		Tb.Th		ns ³ (10)	
	ultradistale Tibia	Tb.N		ns ² (11)	
		Tb.Sp		ns ² (11)	
Einschicht QCT	LWS	trabekuläre BMD	1,5 (12)	2,3 (13) * 6,9 ¹ (14) 2,0 (9) 2,2 (12)	

				2,9 (15) 2,9 (4) 3,4 (16)	
3D QCT	LWS	trabekuläre BMD		3,2 ³ (10) 3,8 (17)	1,2 (18)
		integral BMD	1,8 ⁵ (19)*	4,1 ³ (10)	1,5 (18)
		kortikale BMD			1,3 (18)
		kortikale Fläche		ns ³ (10)	
		endokortikale Fläche		ns ³ (10)	
		Cort thick		ns ^{3,4} (10)	
	Gesamt-femur	integrale BMD			2,3 ⁷ (20)
		trabekuläre BMD			2,6 ⁷ (20)
		kortikale BMD			1,6 ⁷ (20)
	Neck	integrale BMD			2,3 ⁶ (21) *
		trabekuläre BMD			1,7 ⁶ (21) *
		kortikale BMD			ns ⁶ (21) * 1,5

*: prospektive Studien.

¹hoher OR Wert für QCT (3,67) und sehr niedriger für PA-DXA (1.54).

²DXA alters-adjustierte OR sind nur für schwere (severe) Frakturen angegeben.

³OR für DXA LWS ns

⁴kortikale Dicke wird bei der benutzten Acquisitions- und Auswertemethode stark überschätzt

⁵hoher HR Wert für PA-DXA (3,2), Studie in Männern

⁶hoher HR Wert für PA-DXA (4,3), Studie in Männern

⁷DXA Daten wurden von QCT simuliert; hoher OR Wert für PA-DXA (6,9), Studie in Männern

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

(2) Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *Jama*. 2002; 288(15): p. 1889-97. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(3) Formica CA1, Nieves JW, Cosman F, Garrett P, Lindsay R. Comparative assessment of bone mineral measurements using dual X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 1998; 8(5): p. 460-7. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(4) Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Glüer CC, Lu Y, Chavez M. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res*. 1997; 12(5): p. 697-711. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(5) Clowes JA1, Eastell R, Peel NF. The discriminative ability of peripheral and axial bone measurements to identify proximal femoral, vertebral, distal forearm and proximal humeral fractures: a case control study. *Osteoporos Int*. 2005; 16(12): p. 1794-802. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(6) Augat P1, Fan B, Lane NE, Lang TF, LeHir P, Lu Y, Uffmann M, Genant HK. Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. *Bone*. 1998; 22(4): p. 395-402. **Evidenzgrad 3 b Oxford**

(7) Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group*. *Osteoporos Int*. 1999; 10(3):231-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(8) Grampp S, Lang P, Jergas M, Glüer CC, Mathur A, Engelke K, Genant HK. Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res*. 1995; Oct;10(10):1566-76. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(9) Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Br J Radiol*. 2000; Jan;73(865):14-22. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(10) Melton LJ 3rd, Riggs BL, Keaveny TM, Achenbach SJ, Hoffmann PF, Camp JJ, Rouleau PA, Bouxsein ML, Amin S, Atkinson EJ, Robb RA, Khosla S. Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2007; Dec;22(12):1885-92.

Evidenzgrad 3b Oxford

(11) Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2009; Apr;24(4):737-43. doi: 10.1359/jbmr.081223. **Evidenzgrad**

3b Oxford

(12) Bergot C, Laval-Jeantet AM, Hutchinson K, Dautraix I, Caulin F, Genant HK. A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Calcif Tissue Int.* 2001; Feb;68(2):74-82. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(13) Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 1993; May;3(3):120-6. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(14) Yu W, Glüer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY, Lu Y, Fan B, Genant HK. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 1995; 5(6):433-9.

Evidenzgrad 3b Oxford

(15) Guglielmi G, Cammisa M, De Serio A, Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Fusilli S. Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. *Eur Radiol.* 1999; 9(8):1632-7. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(16) Duboeuf F, Jergas M, Schott AM, Wu CY, Glüer CC, Genant HK. A comparison of bone densitometry measurements of the central skeleton in post-menopausal women with and without vertebral fracture. *Br J Radiol.* 1995; Jul;68(811):747-53. **Evidenzgrad 3b Oxford**

- (17) Imai K1, Ohnishi I, Matsumoto T, Yamamoto S, Nakamura K. Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporos Int.* 2009; May;20(5):801-10. doi: 10.1007/s00198-008-0750-8. Epub 2008 Sep 18. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (18) Lang T1, Augat P, Majumdar S, Ouyang X, Genant HK. Noninvasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. *Bone.* 1998; May;22(5 Suppl):149S-153S. **Evidenzgrad 3a Oxford**
- (19) Wang X1, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, Jekir M, Christensen J, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll E, Black DM; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group, Keaveny TM. Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res.* 2012; Apr;27(4):808-16. doi: 10.1002/jbmr.1539. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (20) Cheng X1, Li J, Lu Y, Keyak J, Lang T. Proximal femoral density and geometry measurements by quantitative computed tomography: association with hip fracture. *Bone.* 2007; Jan;40(1):169-74. Epub 2006 Jul 28. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (21) Black DM1, Bouxsein ML, Marshall LM, Cummings SR, Lang TF, Cauley JA, Ensrud KE, Nielson CM, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. *J Bone Miner Res.* 2008; Aug;23(8):1326-33. doi: 10.1359/jbmr.080316. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (22) Osteoporose-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie – bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Hrsg. DVO, Schattauer Verlag, Stuttgart 2006

6.4 Trabecular Bone Score

Der Trabecular Bone Score (TBS) ist ein quantitativer Textur-Index, mit dem die räumliche Inhomogenität von DXA-Bildern analysiert und parametrisiert wird. Eine Korrelation von TBS mit Mikrostruktur und Knochenfestigkeit wurde unabhängig von der DXA-Messung ex vivo berichtet. Mehrere prospektive Frakturstudien zeigen, dass ein verschlechterter TBS Wert unabhängig von der Knochenflächendichte zum Frakturrisiko von Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und Major Fractures beiträgt (1-5) (A).

Der TBS kann somit nach Ansicht der Leitliniengruppe optional als Risikofaktor in die Bestimmung des 10-Jahresfrakturrisiko einbezogen werden. Basierend auf den Daten der Manitoba Studie (3) ist nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Anhebung der Therapieschwelle um +0,5 pro 1,75 Standardabweichungen Abweichung vom alters- und geschlechtsangepasste Normalwert des TBS (d.h. Anhebung um 0,5 pro Z-Score von -1,75) gerechtfertigt.

(1) Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: The Japanese population-based osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013; Jul 22. doi: 10.1002/jbmr.2048. [Epub ahead of print] 2014 Feb;29(2):399-407. doi: 10.1002/jbmr.2048. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(2) Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int.* 2013; Jan;24(1):77-85. doi: 10.1007/s00198-012-2188-2. Epub 2012 Oct 16. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(3) Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011; Nov;26(11):2762-9. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(4) Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Glüer CC, Roux C. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic

fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone*. 2013; Nov;57(1):232-6.

Evidenzgrad 1b Oxford

(5) Nassar K, Paternotte S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C, Briot K. Added value of trabecular bone score over bone mineral density for identification of vertebral fractures in patients with areal bone mineral density in the non-osteoporotic range. *Osteoporos Int*. 2014; Jan;25(1):243-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

6.5. Biochemische Knochenumbauparameter

Erhöhte biochemische Parameter des Knochenabbaus im Blut und/oder im Urin haben sich bei Frauen in Studien als ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen erwiesen (1-16) (A). Die mangelnde Standardisierung dieser Parameter unter klinischen Alltagsbedingungen und die fehlende Evaluation im Kontext mit anderen Risikofaktoren lässt nach Ansicht der Leitliniengruppe generelle Empfehlungen für den Einsatz in der Routinediagnostik nicht zu (D). Bei Männern ist die Datenlage inkonsistent. Erhöhte Umbauparameter mit Messwerten im 4. Quartil können als Konsens der Leitliniengruppe aber als Einzelfallentscheidung bei Männern und Frauen als mäßiger unabhängiger Risikofaktor in die Frakturvorhersage einzubezogen werden, wobei Interaktionen mit einigen anderen Risikofaktoren nach Ansicht der Leitliniengruppe unklar sind (D).

(1) Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD, Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(10):1813-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(2) Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest*. 1993; 91:1769-1774. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(3) Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteoclastin is a marker of the risks of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone*. 1996; 5:487-488.

Evidenzgrad 2b Oxford

(4) Vergnaud P1, Garnero P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteoclastin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:719-724.

Evidenzgrad 2b Oxford

(5) Schafer AL, Vittinghoff E, Ramachandran R, Mahmoudi N, Bauer DC. Laboratory reproducibility of biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2010; Mar;21(3):439-45. doi: 10.1007/s00198-009-0974-2. Epub 2009 Jun 9. **Evidenzgrad**

2b Oxford

(6) Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Vaananen HK, Akesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2004; Mar;19(3):386-93.

Evidenzgrad 2b Oxford

(7) Gluer MG, Minne HW, Gluer CC, Lazarescu AD, Pfeifer M, Perschel FH, Fitzner R, Pollahne W, Schlotthauer T, Pospeschill M. Prospective Identification of Postmenopausal Osteoporotic Women at High Vertebral Fracture Risk by Radiography, Bone Densitometry, Quantitative Ultrasound, and Laboratory Findings: Results From the PIOS Study. *J Clin Densitom*. 2005; 8(4):386-95. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(8) Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int*. 2005; Feb;16(2):149-54.

Evidenzgrad 1b Oxford

(9) Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Riedmüller G, Brueck C, Fahrleitner-Pammer A. Hip and nonvertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; May;92(5):1678-86. Epub 2007 Feb 20.

Evidenzgrad 1b Oxford

(10) Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, Sato Y, Chiba Y, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H; JPOS Study Group. Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2013; Mar;24(3):887-97. doi: 10.1007/s00198-012-2106-7. Epub 2012 Aug 11. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JPTM, Birkenhager JC, Pols HAP. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: The Rotterdam study. *Brit Med J.* 1996; 312:482-483. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(12) Melton III, LJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res.* 2003; 18:312-318. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(13) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000; Aug;15(8):1526-36. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(14) Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res.* 2005; Oct;20(10):1813-9, Epub 2005 Jun 20. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(15) Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res.* 2005; Apr;20(4):579-87. **Evidenzgrad 2b Oxford**

6.6. Genetische Untersuchungen

Genetische Untersuchungen sind als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht ausreichend evaluiert (D) (1).

(1) Tran BN, Nguyen ND, Nguyen VX, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Genetic profiling and individualized prognosis of fracture. J Bone Miner Res. 2011; Feb;26(2):414-9. doi: 10.1002/jbmr.219. **Evidenzgrad 2bOxford**

7. Abschätzung des individuellen absoluten Frakturrisikos

Das individuelle Frakturrisiko wird maßgeblich von Zahl, Stärke und Interaktionen der jeweiligen Einzelfrakturrisikofaktoren eines Patienten bestimmt.

Die nachfolgend dargestellten Risikovorhersagemodelle für Frakturen erlauben es, einen Teil der in den Kapiteln 5 und 6 benannten klinischen und messtechnischen Einzelrisikofaktoren multifaktoriell in die Abschätzung des individuellen Gesamtfrakturrisikos einzubeziehen. Es gibt derzeit kein validiertes Frakturvorhersagemodell, das alle unter 5.1. bis 5.4. benannten Einzelfaktoren mit und ohne messtechnische Risikofaktoren vollständig und mit den jeweiligen Interaktionen einbezieht. Die verfügbaren Modelle unterscheiden sich in Bezug auf die Wahl der Frakturpunkte, der in das Modell einbezogenen Risikofaktoren und der Berücksichtigung der Mortalität (1-2) .

Die Abschätzung des individuellen Frakturrisikos durch diese Risikomodelle ist dabei approximativ zu sehen und stellvertretend für epidemiologischen Daten zu allen in die Betrachtung einbezogenen Frakturpunkten. Für Deutschland, Österreich und die Schweiz stehen diese nur begrenzt zur Verfügung (siehe Kapitel 3).

Die Aussagekraft der verfügbaren Risikovorhersagemodelle in Bezug auf das „therapierbare Risiko“ wird dadurch eingeschränkt, dass die unter 5.1. bis 5.4. genannten Einzelrisiken nur teilweise in post hoc-Analysen von Therapiestudien bezüglich Interaktionen der Einzelfaktoren oder, wie z.B. für FRAX, in Bezug auf Interaktionen der Höhe des Gesamtkonstruktionsrisikos, mit der Therapieeffektivität geprüft worden sind. Die Abschätzung der Höhe des Gesamtkonstruktionsrisikos ist somit in Bezug auf die therapeutische Effizienz mit Unsicherheiten verbunden.

(1) Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, Greenspan SL. Performance of risk assessment instruments for predicting osteoporotic fracture risk: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2014; Jan;25(1):23-49. doi: 10.1007/s00198-013-2504-5. Epub 2013 Oct 9. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(2) Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res.* 2013; Aug;28(8):1701-17. doi: 10.1002/jbmr.1956. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(3) Collins GS, Michaëlsson K. Fracture risk assessment: state of the art, methodologically unsound, or poorly reported? *Curr Osteoporos Rep.* 2012; Sep;10(3):199-207. doi: 10.1007/s11914-012-0108-1. **Evidenzgrad 3a Oxford**

7.1 FRAX

FRAX ist ein Rechentool, das von einer WHO-Arbeitsgruppe erarbeitet wurde und das auf der Grundlage klinischer Risikofaktoren und optional der DXA-Knochendichte am Schenkelhals das länderspezifische 10-Jahresfrakturrisiko für Hüft-nahe Frakturen und so genannte Major Fractures (Hüft-nahe Frakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Humerusfrakturen und Unterarmfrakturen) abschätzt (1). Die FRAX-Kalkulationen für

Deutschland, Österreich und die Schweiz verwenden jeweils länderspezifische Inzidenzen von Hüft-nahen Frakturen und Mortalitätsdaten, Daten zum Verhältnis von Hüft-nahen Frakturen zu anderen Frakturen aus einem Schwedischen Frakturregister und länderübergreifende, aus einer Datenbasis von 12 prospektiv weltweit durchgeführten epidemiologischen Studien zu den Interaktionen verschiedener klinischer Risikofaktoren.

FRAX berücksichtigt von den in Kapitel 5 aufgeführten klinischen Risikofaktoren nur diejenigen Risikofaktoren, die in den für die Datenbasis von FRAX zugrundeliegenden Kohorten systematisch erfasst wurden. Prävalente Wirbelkörperfrakturen finden als Risikofaktoren keine differenzierte Bewertung, sondern werden zusammen mit anderen Frakturen unter Vorfrakturen subsummiert. Die Knochendichtemessung bezieht sich ausschließlich auf Messungen am Femurhals. Damit ergeben sich z. B. im Vergleich zu dem unter 7.3. dargestellten DVO Risikomodell 2006 z. T. unterschiedliche Graduierungen des Risikoprofils. Um einige, durch die fehlende Erfassung von Risiken in den für die Modellentwicklung untersuchten Kohorten bestehende Einschränkungen zu mindern, sind in den letzten Jahren z. B. für die differenziertere Einbeziehung der Dosis der Glukokortikoide oder für größere Abweichungen der DXA-Messung zwischen der LWS und dem Femur Konstrukte entwickelt worden, um Risikofaktoren, die bisher nur unvollständig abgebildet wurden, durch zusätzliche Modellannahmen besser abzubilden (2-4).

Eine Besonderheit von FRAX ist die Einbeziehung der länderspezifischen Mortalität. Personen mit einer hohen 10-Jahresmortalität können deshalb ein moderates 10-Jahresfrakturrisiko haben, auch wenn die 2-Jahres- oder 5-Jahresfrakturrate hoch ist.

FRAX ist inzwischen in vielen epidemiologischen Studien außerhalb der ursprünglichen Validierungskohorten in Bezug auf die Frakturvorhersage bei Frauen (5-25) und Männern (4,6,8,9,12,16,19) validiert (A). Die AUCs liegen bei postmenopausalen Frauen für Major Fractures zwischen 0,62 und 0,78 und für Hüftfrakturen zwischen 0,64 und 0,88.

FRAX ist auch bezüglich einer Interaktion mit der therapeutischen Effizienz für die meisten Osteoporosepharmaka untersucht worden, liefert hier aber nach Ansicht der Leitliniengruppe für die am häufigsten verschriebenen Medikamente uneinheitliche Ergebnisse, aus denen nicht abgeleitet werden kann, dass FRAX gegenüber DXA-basierten Verfahren eine bessere Abschätzung der therapeutischen Effizienz liefert (14, 26-29).

- (1) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010; Jun;21 Suppl 2:S407-13. Epub 2010 May 13. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (2) Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011; Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7. Epub 2011 Jan 13. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (3) Leslie WD¹, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011; Mar;22(3):839-47. doi: 10.1007/s00198-010-1461-5. Epub 2010 Oct 20. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (4) Leslie WD, Lix LM; for the Manitoba Bone Density Program. Absolute fracture risk assessment using lumbar spine and femoral neck bone density measurements: Derivation and validation of a hybrid system. *J Bone Miner Res.* 2011; Mar;26(3):460-7. doi: 10.1002/jbmr.248. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (5) Leslie WD¹, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool: fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res.* 2010; Nov;25(11):2350-8. doi: 10.1002/jbmr.123. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (6) Ettinger B¹, Ensrud KE, Blackwell T, Curtis JR, Lapidus JA, Orwoll ES; Osteoporotic Fracture in Men (MrOS) Study Research Group. Performance of FRAX in a cohort of community-dwelling, ambulatory older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int.* 2013; Apr;24(4):1185-93. doi: 10.1007/s00198-012-2215-3. Epub 2012 Nov 21. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (7) Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, Puchol N, Gene E, Casado E, Sancho P, Solà S, Torán P, Iglesias M, Gisbert MC, López-Expósito F, Pujol-Salud J, Fernandez-Hermida Y, Puente A, Rosàs M, Bou V, Antón JJ, Lansberg G, Martín-Sánchez

JC, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D. FRAX(R) tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; Oct 22;13:204. doi: 10.1186/1471-2474-13-204. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(8) Byberg L, Gedeberg R, Cars T, Sundström J, Berglund L, Kilander L, Melhus H, Michaëlsson K. Prediction of fracture risk in men: A cohort study. *J Bone Miner Res.* 2012; Apr;27(4):797-807. doi: 10.1002/jbmr.1498. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(9) Chen P, Kregge JH, Adachi JD, Prior JC, Tenenhouse A, Brown JP, Papadimitropoulos E, Kreiger N, Olszynski WP, Josse RG, Goltzman D; CaMOS Research Group. Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2009; Mar;24(3):495-502. doi: 10.1359/jbmr.081103. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(10) Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH, Pedula KL, Ensrud KE, Bauer DC, Lui LY, Vesco KK, Black DM, Donaldson MG, Leblanc E, Cummings SR. The WHO absolute fracture risk models (FRAX): Do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2011; Aug;26(8):1774-82. doi: 10.1002/jbmr.372. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Sambrook PN, Flahive J, Hooven FH, Boonen S, Chapurlat R, Lindsay R, Nguyen TV, Díez-Pérez A, Pfeilschifter J, Greenspan SL, Hosmer D, Netelenbos JC, Adachi JD, Watts NB, Cooper C, Roux C, Rossini M, Siris ES, Silverman S, Saag KG, Compston JE, Lacroix A, Gehlbach S. Predicting fractures in an international cohort using risk factor algorithms, without bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2011; Nov;26(11):2770-7. doi: 10.1002/jbmr.503. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen TV. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporos Int.* 2010; May;21(5):863-71. doi: 10.1007/s00198-009-1026-7. Epub 2009 Jul 25. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(13) Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmberg JV, Bech M, Hermann AP, Barkmann R, Glüer CC, Brixen K. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST,

ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*. 2013; May 10;56(1):16-22. doi: 10.1016/j.bone.2013.05.002. [Epub ahead of print]. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(14) Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 2009; Nov;24(11):1793-9. doi: 10.1359/jbmr.090511. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(15) Pluskiewicz W1, Adamczyk P, Franek E, Leszczynski P, Sewerynek E, Wichrowska H, Napiorkowska L, Kostyk T, Stuss M, Stepień-Kłos W, Golba KS, Drozdowska B. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al.-Conformity between methods and their clinical utility. *Bone*. 2010; Jun;46(6):1661-7. doi: 10.1016/j.bone.2010.02.012. Epub 2010 Feb 13. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(16) Fraser LA1, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, Papaioannou A, Josse R, Kovacs CS, Olszynski WP, Towheed T, Hanley DA, Kaiser SM, Prior J, Jamal S, Kreiger N, Brown JP, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, Leslie WD; CaMos Research Group. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int*. 2011; Mar;22(3):829-37. doi: 10.1007/s00198-010-1465-1. Epub 2010 Dec 16. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(17) Sornay-Rendu E1, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res*. 2010; Oct;25(10):2101-7. doi: 10.1002/jbmr.106. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(18) Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Fracture risk prediction using FRAX®: a 10-year follow-up survey of the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2011; Dec;22(12):3037-45. doi: 10.1007/s00198-011-1537-x. Epub 2011 Jan 29. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(19) Bow CH1, Tsang SW, Loong CH, Soong CS, Yeung SC, Kung AW.. Bone mineral density enhances use of clinical risk factors in predicting ten-year risk of osteoporotic

fractures in Chinese men: the Hong Kong Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2011; Nov;22(11):2799-807. doi: 10.1007/s00198-010-1490-0. Epub 2011 Jan 14. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(20) Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res.* 2012; Jun;27(6):1243-51. doi: 10.1002/jbmr.1582. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(21) Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res.* 2011; Feb;26(2):420-7. doi: 10.1002/jbmr.215. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(22) Adler RA, Hastings FW, Petkov VI. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX. *Osteoporos Int.* 2010; Apr;21(4):647-53. doi: 10.1007/s00198-009-0984-0. Epub 2009 Jun 17. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(23) Cheung EY, Bow CH, Cheung CL, Soong C, Yeung S, Loong C, Kung A. Discriminative value of FRAX for fracture prediction in a cohort of Chinese postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012; Mar;23(3):871-8. doi: 10.1007/s00198-011-1647-5. Epub 2011 May 12. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(24) Leslie WD, Kovacs CS, Olszynski WP, Towheed T, Kaiser SM, Prior JC, Josse RG, Jamal SA, Kreiger N, Goltzman D; CaMos Research Group. Spine-Hip T-Score Difference Predicts Major Osteoporotic Fracture Risk Independent of FRAX(®): A Population-Based Report From CAMOS. *J Clin Densitom.* 2011; Jul-Sep;14(3):286-93. Epub 2011 Jul 1. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(25) Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int.* 2013; Jan;24(1):391-2. doi: 10.1007/s00198-012-1985-y. Epub 2012 May 15]. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(26) Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal

osteoporosis and the interaction with FRAX®. Osteoporos Int. 2011; Aug;22(8):2347-55. doi: 10.1007/s00198-010-1474-0. Epub 2011 Feb 2. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(27) McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, Lewiecki EM, Lorenc R, Libanati C, Kanis JA. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX®. J Bone Miner Res. 2012; Jul;27(7):1480-6. doi: 10.1002/jbmr.1606. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

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

(29) Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX((R)). Bone. 2009; Jun;44(6):1049-54. doi: 10.1016/j.bone.2009.02.014. Epub 2009 Feb 28. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

7.2 Q-Fracture Score

Ein in Großbritannien entwickeltes und dort gut validiertes, rein klinisches Frakturvorhersagemodell ist der Q-Fracture Score, der auf der Basis einer großen Zahl klinischer Risikofaktoren für Großbritannien eine Vorhersage von proximalen Femurfakturen und Major Fractures erlaubt (1-3). Die Modellannahmen beruhen vor allem auf in Großbritannien in Hausarztpraxen innerhalb der Routineversorgung durchgeführten Kodierungen, die in Deutschland in dieser Form nicht erhoben werden und unterschiedlich ausfallen könnten, so dass nach Ansicht der Leitliniengruppe unklar ist, inwieweit der Q-Fracture-Score auf die Frakturvorhersage in Deutschland übertragbar ist. Eine Validierung außerhalb des primären Datensatzes liegt nicht vor. In Deutschland gibt es keine vergleichbare epidemiologische Datenbasis, um die Modellannahmen des Q-Fracture Score überprüfen zu können.

Folgende Faktoren wurden in den Algorithmus aufgenommen: Alter, Body-mass-index, Rauchen, Hüftfraktur bei Vater oder Mutter, kardiovaskuläre Erkrankung, Alkoholaufnahme, rheumatoide Arthritis, Diabetes Typ 1 oder 2, Asthma, COPD, Sturzanamnese, chronische Leber- oder Nierenerkrankung, gastrointestinale Erkrankung mit Malabsorptionsrisiko, chronische endokrine Erkrankungen (Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, Hyperparathyreoidismus), Therapie mit Corticoiden, Antidepressiva oder Antiepileptika, postmenopausale Hormontherapie, menopausale Symptome, Ethnizität, Frakturanamnese, Epilepsie, Demenz, M. Parkinson, Krebserkrankung, systemischer Lupus Erythematodes, Pflegeheimbewohner.

(1) Hippisley-Cox, J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QfractureScores. *BMJ*. 2009; 339:b4229. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

(3) Cummins NM, Poku EK, Towler MR, O'Driscoll OM, Ralston SH. clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: a comparison of FRAX and QFractureScores. *Calcif Tissue Int*. 2011; Aug;89(2):172-7. Epub 2011 Jun 7. **Evidenzgrad 1b Oxford**

7.3 DVO-Risikomodell 2006

Der DVO hat 2006 ein Frakturvorhersagemodell entwickelt, das Alter, Geschlecht, DXA-Messung und klinische Risikofaktoren einbezieht und als primären Zielparameter die Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen (klinisch und radiographisch) und Hüftfrakturen hat. Zur Abschätzung des absoluten Risikos wurde auf Frakturdaten der Schweiz und der Niederlande (Rotterdam Studie), auf die Daten der „European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)“, an der auch deutsche Zentren beteiligt waren und, in wenigen Aspekten, der USA

zurückgegriffen. Eine Validierung in Bezug auf die Verwendbarkeit für medikamentöse Therapieentscheidungen ist 2012 anhand der Daten der FREEDOM-Studie (1) erfolgt. Einzelheiten der Modellannahmen sind in der Leitlinienversion 2006 beschrieben (2,3).

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

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

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

7.4 Zukünftige Risikomodelle

Der DVO hat 2011-2013 ein aktualisiertes Frakturrisikomodelle entwickelt. Grundlage dieses Modells ist die Inzidenz von Hüftfrakturen in Deutschland, Österreich oder der Schweiz, die epidemiologisch einfacher und aktueller zu erheben ist als die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen. Über altersadjustierte Verhältniszahlen von Hüftfrakturen zu klinischen und radiographischen Wirbelkörperfrakturen lässt sich die Gesamtinzidenz von Hüftfrakturen und Wirbelkörperfrakturen abschätzen. Auf der Basis der Prävalenz klinischer und messtechnischer Risikofaktoren in der Population, bei Kenntnis ihrer Effektstärke in Bezug auf Wirbelkörper- und Hüftfrakturen und mit Kenntnis oder Annahmen über Adjustierungen der Effektstärke bei Interaktionen lässt sich das individuelle Frakturrisiko in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Vorliegen klinischer und messtechnischer Risikofaktoren abschätzen.

Das Modell unterscheidet sich von anderen Risikomodelle in mehreren Aspekten. Wie im 2006/2009er Modell wird als Endpunkt auf Hüft- und Wirbelkörperfrakturen fokussiert, da

diese das höchste Mortalitätsrisiko, die höchsten Einbußen an Lebensqualität und die höchsten Kosten pro Fraktur verursachen. Aus Gründen der Altersgerechtigkeit wird keine Adjustierung des Frakturrisikos um die Mortalität vorgenommen, was in höherem Lebensalter zu niedrigeren Therapieschwellen führt. Die zu Grunde liegenden klinischen Risikofaktoren sind die gegenüber den DVO-Leitlinien 2009 erweiterte Liste wie sie in dieser aktuellen Fassung der Leitlinien aufgeführt sind. Sie werden in moderate (relatives Risiko=1,5), starke (relatives Risiko=3,0) und sehr starke Risikofaktoren (relatives Risiko=6,0) gegliedert, differenzieren auch zwischen Graden prävalenter Wirbelkörperfrakturen und nichtvertebralen Frakturen und gestatten somit eine individuellere Risikokategorisierung als dies beispielsweise beim FRAX möglich ist. In Bezug auf die Knochendichte basiert das Frakturrisiko auf der Gesamtfemurmessung mit einer Adjustierungsoption, falls die Wirbelkörpermessung stark abweicht. Das Modell wird in Bezug auf Frakturvorhersagekraft und Abschätzbarkeit therapeutischer Effizienz aktuell mit vorhandenen Modellen verglichen und validiert.

8. Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe

Unter einer Osteoporose- und Frakturprophylaxe sind allgemeine Maßnahmen zu verstehen, durch deren Umsetzung für alle Bereiche von der Primär- bis zur Tertiärprophylaxe eine Verbesserung der Knochenstabilität und/oder eine Reduktion von Frakturen erreichbar oder wahrscheinlich sind.

Gegenstand dieses Kapitel sind Empfehlungen zur generellen Osteoporose- und Frakturprophylaxe bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen.

Für Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 60. Lebensjahr, Frauen und Männer mit einer schweren Niereninsuffizienz, und Frauen und Männer mit einer sekundären Osteoporose wird auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften

verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich die besonderen Formen der Osteoporose bei diesen Personengruppen fallen.

8.1 Muskelkraft, Koordination und Stürze

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

Eine Immobilisation sollte vermieden werden.

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

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

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

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

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

Durch multimodale Interventionen sind moderate Abnahmen der Sturzrate (A), von proximalen Femurfrakturen (B) und behandlungspflichtigen Folgen erreichbar (25-39). Ein progressives Aufbautraining des M. Quadrizeps in Kombination mit einem propriozeptiven Training hat in einer randomisierten Studie gegenüber einer nichtinterventionellen Kontrollgruppe die Sturzrate bei postmenopausalen Frauen gesenkt (40) (C).

Ein Vitamin D-Defizit begünstigt Stürze (A). Eine Supplementierung mit 800-1000 IE Vitamin D3 täglich führt bei älteren Männern und Frauen zu einer Abnahme der Sturzrate (38-39, 41-45) (A) (Empfehlungen siehe Kapitel 8.2.). Bei einem Teil der Studien erfolgte eine gleichzeitige Supplementierung mit Kalzium. Die Reduktion der Sturzrate war ohne eine Einbeziehung der Studien mit einer gleichzeitigen Gabe von Kalzium in einer Metaanalyse nicht signifikant (45), so dass eine ausreichende Versorgung mit Kalzium von der Leitliniengruppe gleichermaßen empfohlen wird.

Studien mit Vitamin D-Supplementen, in denen die 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumkonzentration deutlich über 20 ng/ml hinaus angehoben wurde, haben keinen zusätzlichen Benefit in Bezug auf Stürze gezeigt (46).

Für das synthetische Vitamin D-Derivat Alfacalcidol (1-Alpha-Hydroxy-Vitamin D3) (0,5 µg 2x täglich, B) und für Calcitriol (B) ist bei älteren Frauen und Männern ebenfalls eine Abnahme der Sturzrate anzunehmen (47-51).

Eine ausführlichere Darstellung der Beziehung zwischen Muskelkraft, Osteoporose und Stürzen findet sich in der DVO-Leitlinie zur Physiotherapie und Bewegungstherapie bei Osteoporose (www.dv-osteologie.org).

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

- (2) Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2002; Nov 13;288(18):2300-6 **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (3) Hoidrup S, Sorensen TIA, Stroger U, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek M. Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol*. 2001; 154:60-68. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (4) Karlsson MK. Skeletal effects of exercise in men. *Calcif Tissue Int*. 2001; Oct; 69(4):196-9. **Evidenzgrad 3 SIGN**
- (5) Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2006; Jan; 17 (1): 20-8. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (6) Visser M1, Kiel DP, Langlois J, Hannan MT, Felson DT, Wilson PW, Harris TB. Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham Heart Study. *Appl Radiat Isot*. 1998;49:745-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (7) Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 2000; Jul;67(1):10-8. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (8) Wolff, I; vanCroonenborg, J J; Kemper, H C G; Kostense, P J; Twisk, J W R. The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 1999; 9:1-12. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (9) Kärkkäinen M, Rikkonen T, Kröger H, Sirola J, Tuppurainen M, Salovaara K, Arokoski J, Jurvelin J, Honkanen R, Alhava E. Association between functional capacity tests and fractures: An eight-year prospective population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2008; Aug;19(8):1203-10. Epub 2008 Jan 31. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (10) Kemmler W, von Stengel S, Bebenek M, Engelke K, Hentschke C, Kalender WA. Exercise and fractures in postmenopausal women: 12-year results of the Erlangen Fitness and

Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Osteoporos Int.* 2011; Apr;23(4):1267-76. doi: 10.1007/s00198-011-1663-5. Epub 2011 May 28. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(11) Rikkonen T, Salovaara K, Sirola J, Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Jurvelin J, Honkanen R, Alhava E, Kröger H. Physical activity slows femoral bone loss but promotes wrist fractures in postmenopausal women - a 15 -year follow-up of osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 2010; Nov;25(11):2332-40, 2010 Jun 7. Epub ahead of print. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Nikander R, Gagnon C, Dunstan DW, Magliano DJ, Ebeling PR, Lu ZX, Zimmet PZ, Shaw JE, Daly RM. Frequent walking, but not total physical activity, is associated with increased fracture incidence: A 5-year follow-up of an Australian population based prospective study (AusDiab). *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1638-47. doi Feb 15. doi: 10.1002/jbmr.363. Epub ahead of print. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(13) Lai JK, Lucas RM, Armstrong M, Banks E. Prospective observational study of physical functioning, physical activity, and time outdoors and the risk of hip fracture: A population-based cohort study of 158,057 older adults in the 45 and up study. *J Bone Miner Res.* 2013; Oct;28(10):2222-31. doi: 10.1002/jbmr.1963. **Evidenzgrad 2+SIGN**

(14) Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013; Jul;24(7):1937-50. doi: 10.1007/s00198-012-2248-7. Epub 2013 Jan 10. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(15) Nilsson M, Ohlsson C, Eriksson AL, Frändin K, Karlsson M, Ljunggren O, Mellström D, Lorentzon M. Competitive physical activity early in life is associated with bone mineral density in elderly Swedish men. *Osteoporos Int.* 2008; Nov;19(11):1557-66. Epub 2008 Mar 29. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(16) Tervo T, Nordström P, Neovius M, Nordström A. Constant Adaptation of Bone to Current Physical Activity Level in Men: A 12-Year Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; Dec;93(12):4873-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

- (17) Rittweger J, Felsenberg D. Recovery of muscle atrophy and bone loss from 90 days bed rest: Results from a one-year follow-up. *Bone*. 2009; Feb;44(2):214-24. doi: 10.1016/j.bone.2008.10.044. Epub 2008 Oct 31. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (18) Nordstrom A, Olsson T, Nordstrom P. Sustained Benefits From Previous Physical Activity on Bone Mineral Density in Males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; Jul;91(7):2600-4. Epub 2006 Apr 24. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (19) Birks YF, Porthouse J, Addie C, Loughney K, Saxon L, Baverstock M, Francis RM, Reid DM, Watt I, Torgerson DJ. Randomized controlled trial of hip protectors among women living in the community. *Osteoporos Int*. 2004; Sep;15(9):701-6. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (20) Parker M, Gillespie L, Gillespie W. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3: CD001255. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (21) Van Schoor NM, Deville WL, Bouter LM, Lips P, Lips P. Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2002; Dec;13(12):917-24. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (22) Sawka AM, Boulos P, Beattie K, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, Cranney A, Zytaruk N, Hanley DA, Adachi JD. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2005; Dec; 16 (12): 1461-74. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (23) Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, Ball L, Barton BA, Brown KM, Stone JP, Dewkett D, Birge SJ. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; Jul 25;298(4):413-22. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (24) Gillespie WJ1, Gillespie LD, Parker MJ. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; Oct 6;(10):CD001255. doi: 10.1002/14651858.CD001255.pub4. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(25) Gates S, Lamb SE, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; Jan 19;336(7636):130-3. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(26) Clemson L, Fiatarone Singh MA, Bundy A, Cumming RG, Manollaras K, O'Loughlin P, Black D. Integration of balance and strength training into daily life activity to reduce rate of falls in older people (the LiFE study): randomised parallel trial. *BMJ*. 2012; Aug 7;345:e4547. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(27) Bjerre, B.; Schelp, L. The community safety approach in Falun, Sweden-is it possible to characterise the most effective prevention endeavours and how long-lasting are the results? *Accid Anal Prev*. 2000; 32:461-70. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(28) Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttrop MJ, Roth EA, Shekelle PG. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2004; Mar 20;328(7441):680. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(29) Gillespie L, Gillespie W, Robertson M, Lamb S, Cumming R, Rowe B. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 4: CD000340. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(30) Jensen, J., Lundin-Olsson, L., Nyberg, L.; Gustafson, Y. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities - A cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 733-41. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(31) Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2006; Jan;17(1):20-8. Epub 2005 Jun 1. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

(32) Robertson MC, Campbell AJ, Gardner, MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: A meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50: 905-11. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(33) Royal College of Nursing. Clinical practice guideline for the assessment and prevention of falls in older people. London: RCN, 2004. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(34) Chang JT1, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttrop MJ, Roth EA, Shekelle PG. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2004; Mar 20;328(7441):680. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(35) Kerse N, Peri K, Robinson E, Wilkinson T, von Randow M, Kiata L, Parsons J, Latham N, Parsons M, Willingale J, Brown P, Arroll B. Does a functional activity programme improve function, quality of life, and falls for residents in long term care? Cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; Oct 9;337:a1445. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(36) Tervo T, Nordström P, Neovius M, Nordström A. Constant Adaptation of Bone to Current Physical Activity Level in Men: A 12-Year Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; Dec;93(12):4873-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(37) Smulders E, Weerdesteyn V, Groen BE, Duysens J, Eijsbouts A, Laan R, van Lankveld W. Efficacy of a short multidisciplinary falls prevention program for elderly persons with osteoporosis and a fall history: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010; Nov;91(11):1705-11. **Evidenzgrad 1+SIGN**

(38) Cameron ID1, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; Dec 12;12:CD005465. doi: 10.1002/14651858.CD005465.pub3. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(39) Gillespie LD1, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; Sep 12;9:CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(40) Teixeira LE, Silva KN, Imoto AM, Teixeira TJ, Kayo AH, Montenegro-Rodrigues R, Peccin MS, Trevisani VF. Progressive load training for the quadriceps muscle associated with proprioception exercises for the prevention of falls in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2010; Apr;21(4):589-96. doi: 10.1007/s00198-009-1002-2. Epub 2009 Jun 27. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(41) Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010; Jul;58(7):1299-310. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02949.x. Epub 2010 Jun 23. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(42) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004; Apr 28;291(16):1999-2006. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(43) Bischoff-Ferrari, H. A.; Willett, W. C.; Wong, J. B.; Giovannucci, E.; Dietrich, T.; Dawson-Hughes, B. Fracture prevention with vitamin D supplementation - a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005; 293:2257-64. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(44) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009; Oct 1;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(45) Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, Almandoz JP, Mullan RJ, Lane MA, Liu H, Erwin PJ, Hensrud DD, Montori VM. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; Oct;96(10):2997-3006. doi: 10.1210/jc.2011-1193. Epub 2011 Jul 27. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(46) Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res.*

2012; Jan;27(1):170-6. doi: 10.1002/jbmr.524 2011 Sep 28. doi: 10.1002/jbmr.524.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(47) Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stahelin HB. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int.* 2005; Feb;16(2):198-203. Epub 2004 Jun 17. **Evidenzgrad 1-SIGN**

(48) Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalmann B, Stahelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004; Feb;52(2):230-6. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(49) Gallagher JC, Rapuri PB, Smith LM. An age related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; Jan 92(1) 51-8. **Evidenzgrad 1++ SIGN für Stürze**

(50) Faulkner KA, Cauley JA, Zmuda JM, Landsittel DP, Newman AB, Studenski SA, Redfern MS, Ensrud KE, Fink HA, Lane NE, Nevitt MC. Higher 1,25-dihydroxyvitamin D(3) concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporos Int.* 2006; 17(9): 1318-28. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(51) O'Donnell S1, Moher D, Thomas K, Hanley DA, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab.* 2008; 26(6):531-42. doi: 10.1007/s00774-008-0868-y. Epub 2008 Nov 1. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

8.2 Ernährung und Lebensstil

Untergewicht (Body Mass Index <20) ist ein Risikofaktor für osteoporotische Frakturen (1-9) (A) und sollte vermieden werden. Eine Gewichtsabnahme ist mit einer Zunahme des Risikos für proximale Femurfrakturen verbunden, eine Gewichtszunahme mit einer Abnahme des Risikos.

Die Abklärung eines unklaren Untergewichts und eine ausreichende kalorische Ernährung mit dem vorrangigen Ziel, Muskelmasse zu erhalten oder zu erzeugen, werden deshalb von der Leitliniengruppe empfohlen.

Übergewicht schützt nicht generell vor Frakturen (11-13) (B).

Ein Kalziummangel und ein Vitamin D-Mangel sind Risikofaktoren für Frakturen (siehe Kapitel 5.1.11).

Eine kombinierte Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D senkt die Inzidenz von Hüftfrakturen und vermutlich allen Frakturen bei älteren Männern und Frauen (14-24) (A). Die Wirkung könnte bei nichtinstitutionalisierten Personen geringer sein als bei in Senioren- und Pflegeheimen lebenden Personen (14-24).

Es ist unklar, ob eine in Bezug auf die Resorption äquivalente Zufuhr von Kalzium in Form eines Supplements oder mit der Nahrung vergleichbare Wirkungen auf die Frakturrate haben.

Ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von Kalziumsupplementen wird kontrovers diskutiert (25-34).

Kalziumsupplemente können mit erhöhten gastrointestinalen Nebenwirkungen einhergehen (35) (C).

Die nachfolgenden Empfehlungen gelten für postmenopausale Frauen und Männer ab dem 60. Lebensjahr ohne eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose. Für Patienten mit einer spezifischen Osteoporosemedikation wird auf die gesonderten Empfehlungen zur Kalzium- und Vitamin D-Versorgung in Kapitel 11 verwiesen.

Auf der Grundlage der vorliegenden Analysen empfiehlt die Leitliniengruppe bei postmenopausalen Frauen und Männer ab dem 60. Lebensjahr ohne eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose eine tägliche Gesamtzufuhr von ca. 1000 mg Kalzium.

Die Leitliniengruppe empfiehlt im Rahmen der Primärprophylaxe von Frakturen unter der Annahme einer ähnlichen Wirkung von Nahrungskalzium und Kalzium in Form von Supplementen eine Kalzium-Supplementierung in der Regel nur dann, wenn Kalzium nicht ausreichend mit der Nahrung zugeführt wird (16).

Die Leitliniengruppe empfiehlt, die Gesamtzufuhr aus Nahrungskalzium und Supplementen auf 2000 mg täglich zu begrenzen. Für höhere Mengen ist bisher kein zusätzlicher Nutzen in Bezug auf die Reduktion der Frakturrate belegt (16).

Vitamin D wird durch eine Sonnenlichtexposition in der Haut gebildet. Das Optimum der Sonnenlichtexposition ist unklar (16).

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine medikamentöse Supplementierung mit 800-1000 Einheiten Vitamin D3 täglich bei Personen mit einem hohen Sturz- und/oder Frakturrisiko mit einer geringen Sonnenlichtexposition (16).

Bei Hochdosistherapien wie Einmalgaben von 500.000 IE Vitamin D fand sich ein erhöhtes Sturz- und Frakturrisiko, so dass eine biphasische Wirkung von Vitamin D in Bezug auf Brüche und Stürze möglich erscheint (36,37) (A).

Die Aufnahme von Vitamin D kann vermutlich durch eine Einnahme zu den Hauptmahlzeiten optimiert werden (38).

Ausnahmen für diese Empfehlungen gelten u. a. für den primären Hyperparathyreoidismus, Nierensteine, eine Hyperkalziurie und aktive granulomatöse Erkrankungen. Hier sollte ggfs. der jeweilige Fachspezialist hinzugezogen werden (D).

Eine ausreichende Zufuhr von Vitamin B₁₂ und Folsäure mit der Nahrung wird von der Leitliniengruppe empfohlen (39,40) (C). Der Nutzen in Bezug auf eine Fraktur­reduktion ist aber nicht eindeutig belegt.

Nikotinkonsum ist ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen und sollte vermieden werden (siehe Kapitel 5.1.9) (B).

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

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

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

(4) Langlois JA, Mussolino ME, Visser M, Looker AC, Harris T, Madans J. Weight loss from maximum body weight among middle-aged and older white women and the risk of hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporos Int.* 2001; 12(9):763-8. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(5) Langlois JA, Harris T, Looker AC, Madans J. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med.* 1996; May 13;156(9):989-94. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(6) Chao D1, Espeland MA, Farmer D, Register TC, Lenchik L, Applegate WB, Ettinger WH Jr. Effect of voluntary weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48:753-9. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(7) Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR; The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and Unintentional Weight Loss Increase

Bone Loss and Hip Fracture Risk in Older Women. *J Am Geriatr Soc.* 2003; Dec;51(12):1740-1747. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

(9) Farahmand BY, Michaelsson K, Baron JA, Persson PG, Ljunghall S. Body size and hip fracture risk. Swedish Hip Fracture Study Group. *Epidemiology.* 2000; Mar;11(2):214-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(10) Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006; Jan;83(1):146-54. **Evidenzgrad 1a Oxford**

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

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

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

(14) Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation:

evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; Apr;92(4):1415-23. Epub 2007 Jan 30. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(15) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Calcium. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt a. d. Weinstraße, 1. Auflage, 5., korrigierter Nachdruck (2013)

(16) IOM (Institute of Medicine): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press, Washington, DC (2011). **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(17) EFSA (European Food Safety Authority): Scientific opinion on the tolerable upper intake level of calcium. *EFSA Journal.* 2012; 10:2814. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(18) DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010; Jan 12;340:b5463. doi: 10.1136/bmj.b5463. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(19) Bergman GJ¹, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D₃ supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2010; May;26(5):1193-201. doi: 10.1185/03007991003659814. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(20) Lai JK¹, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Public Health.* 2010; Jun 11;10:331. doi: 10.1186/1471-2458-10-331. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(21) Chung M¹, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; Dec 20;155(12):827-38. doi: 10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005. **Evidenzgrad 1++SIGN**

(22) Bischoff-Ferrari HA¹, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R,

Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012; Jul 5;367(1):40-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109617. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(23) Moyer VA¹; U.S. Preventive Services Task Force*. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013; May 7;158(9):691-6. doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(24) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; Aug 25;370(9588):657-66. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(25) Avenell A¹, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; Apr 15;(2):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub3. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(26) Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008; Feb 2;336(7638):262-6. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(27) Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, Chlebowski RT, Manson JE, Van Horn L, Vitolins MZ, Datta M, LeBlanc ES, Cauley JA, Rossouw JE. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; Feb;24(2):567-80. doi: 10.1007/s00198-012-2224-2. Epub 2012 Dec 4. **Evidenzgrad SIGN 1+**

(28) Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res.* 2011; Jan;26(1):35-41. doi: 10.1002/jbmr.176. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(29) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010; Jul 29;341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(30) Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM, Salovaara K, Cooper C, Smith HE, Jacobs ET, Torgerson D, Jackson RD, Manson JE, Brixen K, Mosekilde L, Robbins JA, Francis RM, Abrahamsen B. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; Aug;97(8):2670-81. doi: 10.1210/jc.2011-3328. Epub 2012 May 17. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(31) Xiao Q1, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*. 2013; Apr 22;173(8):639-46. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3283. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(32) Lewis JR1, Zhu K, Thompson PL, Prince RL. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women: an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2014; Mar;29(3):534-41. doi: 10.1002/jbmr.2117. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(33) Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2013; Feb 12;346:f228. doi: 10.1136/bmj.f228. **Evidenzgrad 2b**

(34) Wang L1, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010; Mar 2;152(5):315-23. doi: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00010. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(35) Lewis JR1, Zhu K, Prince RL. Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of

calcium supplementation. J Bone Miner Res. 2012; Mar;27(3):719-22. doi: 10.1002/jbmr.1484. Evidenzgrad 1+ SIGN

(36) Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; May 12;303(18):1815-22. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(37) Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D(3) supplementation in the elderly. Osteoporos Int. 2009; Aug;20(8):1407-15. doi: 10.1007/s00198-008-0814-9. Epub 2008 Dec 20. **Evidenzgrad 1++ SIGN in Bezug auf 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumkonzentrationen**

(38) Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. J Bone Miner Res. 2010; Apr;25(4):928-30. doi: 10.1002/jbmr.67. **Evidenzgrad 3 Oxford**

(39) Morris MS, Jacques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans. Bone, 2005; Aug; 37 (2):234-42. Epub 2005 Jun 8. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(40) McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Fredman L, Tucker KL, Samelson EJ, Kiel DP, Cupples LA, Hannan MT. Plasma B vitamins, homocysteine and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2008; Jun;93(6):2206-12. doi: 10.1210/jc.2007-2710. Epub 2008 Mar 25. **Evidenzgrad 2b Oxford**

8.3 Sturz- bzw. Osteoporose-fördernde Medikamente

Medikamente, die eine Osteoporose und/oder Stürze begünstigen können, wie z. B. Antiepileptika (siehe Kapitel 5.2.10) (B), Antidepressiva (B), sedierende (C) bzw. Orthostase auslösende Medikamente (D), Glitazone (siehe Kapitel 5.3.4) (A) und Glukokortikoide (siehe Kapitel 5.3.3) (B) sollten bei allen Personen mit einem erhöhten

Frakturrisiko bezüglich ihres individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses regelmäßig überprüft werden. Dies gilt in Abhängigkeit von der jeweiligen individuellen Indikation auch für den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren, vor allem in der Dauertherapie (siehe Kapitel 5.3.6) (B). Hinweise auf eine Beeinträchtigung der enteralen Kalziumaufnahme durch Protonenpumpeninhibitoren haben sich nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht bestätigt, so dass der Mechanismus der mit einer Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren assoziierten Frakturerhöhung unklar bleibt. Eine Kausalität ist nicht sicher belegt.

Eine niedrige TSH-Konzentration zu Studienbeginn war in mehreren prospektiven Studien mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert (siehe Kapitel 5.2.4) (B). Es ist nicht eindeutig geklärt, ob das erhöhte Frakturrisiko in diesen Studien aus dem Übergang einer zu Beginn subklinischen in eine im Verlauf manifeste Hyperthyreose resultiert, oder ob eine endogene oder durch eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen bedingte subklinische Hyperthyreose mit erniedrigten TSH-Konzentrationen und normalen fT3- und fT4-Serumkonzentrationen per se Fraktur begünstigend wirkt. Die Leitliniengruppe empfiehlt, bei einer Einnahme von L-Thyroxin in der Regel eine TSH-Konzentration $< 0,3$ mU/L zu vermeiden (B). Eine Ausnahme dieser Empfehlungen stellt die Nachsorge differenzierter Schilddrüsen-Karzinome dar. Hier wird auf die speziellen Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen.

8.4. Hyponatriämie

Experimentelle Daten und Daten aus klinischen Studien belegen, dass eine Hyponatriämie ein Risikofaktor für eine Osteoporose und ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen ist (siehe Kapitel 5.1.14). Diese Assoziation bleibt auch dann bestehen, wenn die Analysen für Schleifendiuretika adjustiert werden.

Insgesamt ist die Kausalität der Hyponatriämie in Bezug auf Frakturen und Stürze unklar und es fehlen Belege, dass der Ausgleich einer Hyponatriämie die Fraktur- und Sturzrate senkt. Es wird empfohlen, eine Hyponatriämie, soweit dies möglich ist, zu vermeiden. Aus der vorliegenden Evidenz leitet die Leitliniengruppe jedoch keine weitere Handlungsindikation ab.

9. Konstellationen, bei denen der DVO bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr eine Basisdiagnostik empfiehlt

Eine Basisdiagnostik wird von der Leitliniengruppe bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr empfohlen:

1. Bei niedrigtraumatischen Frakturen
2. Bei Krankheiten, bei denen die Evaluation des Frakturrisikos unmittelbare therapeutische Konsequenzen haben kann
3. Bei Personen mit einem erhöhten Frakturrisiko in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und Frakturrisikofaktoren auf der Grundlage der Bewertung der Frakturrisiken in Kapitel 5. Grundlage ist ein geschätztes 10-Jahres-Risiko für radiographische Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen von 20% auf der Basis des DVO-Risikomodells 2006 (siehe Kapitel 7.3).

9.1. Empfehlung zur Basisdiagnostik bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine Basisdiagnostik bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr bei:

- niedrigtraumatischen multiplen Wirbelkörperfrakturen 1., 2. oder 3. Grades nach Genant, sofern andere Ursachen für diese Frakturen nicht wahrscheinlicher sind (siehe Kapitel 5.1.3)
- niedrigtraumatischer singulärer Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genant sofern andere Ursachen für diese Fraktur nicht wahrscheinlicher sind (siehe Kapitel 5.1.3)
- niedrigtraumatischer singulärer klinisch manifester Wirbelkörperfraktur 1. Grades nach Genant mit Deckplattenimpression, sofern andere Ursachen für diese Fraktur nicht wahrscheinlicher sind (siehe Kapitel 5.1.3)
- niedrigtraumatischer singulärer Wirbelkörperfraktur ohne Klinik 1. Grades nach Genant mit Deckplattenimpression als Einzelfallentscheidung, sofern andere Ursachen für diese Fraktur nicht wahrscheinlicher sind (siehe Kapitel 5.1.3)
- niedrigtraumatischer nichtvertebraler Fraktur mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel-, und Knöchelfrakturen (siehe Kapitel 5.1.4)
- einer bestehenden oder geplanten Therapie mit oralen Glukokortikoiden $\geq 2,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich für mehr als 3 Monate im Jahr* (siehe Kapitel 5.3.3)
- Epilepsie / Antiepileptika* (siehe Kapitel 5.2.10)
- B-II Resektion oder Gastrektomie (siehe Kapitel 5.2.9)
- Cushing Syndrom oder subklinischer Hyperkortisolismus* (siehe Kapitel 5.2.1)
- Primärer Hyperparathyreoidismus* (siehe Kapitel 5.2.2)
- Diabetes mellitus Typ 1 (siehe Kapitel 5.2.5)
- Wachstumshormonmangel* (siehe Kapitel 5.2.3)
- Hormonablativ Therapie oder Hypogonadismus beim Mann als Einzelfallentscheidung* (siehe Kapitel 5.3.1)
- Aromatasehemmertherapie als Einzelfallentscheidung* (siehe Kapitel 5.3.2)
- Rheumatoide Arthritis (siehe Kapitel 5.2.7)
- Spondylithis ankylosans als Einzelfallentscheidung (siehe Kapitel 5.2.8)
- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (siehe Kapitel 5.2.13)

Als niedrigtraumatisch werden hier Frakturen definiert, die bei einem Sturz aus dem Stand oder einer geringeren Höhe oder ohne eine größere Krafteinwirkung entstanden sind. Dabei ist die vermutliche Krafteinwirkung individuell abzuschätzen.

9.2. Empfehlung zur Basisdiagnostik bei Frauen ab dem 60. Lebensjahr und Männern ab dem 70. Lebensjahr

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine Basisdiagnostik bei Frauen ab dem 60. Lebensjahr und Männern ab dem 70. Lebensjahr bei:

- Proximaler Femurfraktur bei Vater und/oder Mutter (siehe Kapitel 5.1.5)
- Untergewicht * (siehe Kapitel 5.1.10)
- Rauchen und/oder COPD * (siehe Kapitel 5.1.9)
- Multiplen intrinsischen Stürzen* oder erhöhter Sturzneigung** (siehe Kapitel 5.1.6. und 5.3.5)
- Immobilität * (siehe Kapitel 5.1.7)
- Herzinsuffizienz * (siehe Kapitel 5.2.11)
- Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer Einnahme (siehe Kapitel 5.3.6)
- Glukokortikoiden hochdosiert inhalativ* (siehe Kapitel 5.3.3)
- Zöliakie (siehe Kapitel 5.2.12)
- Glitazonen* (siehe Kapitel 5.3.4)
- Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Kapitel 5.2.6)
- Hyperthyreose oder subklinischer Hyperthyreose, sofern persistierend* (siehe Kapitel 5.2.4)
- Aromatasehemmer* (siehe Kapitel 5.3.2)
- Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann* (siehe Kapitel 5.3.1)
- Spondylitis ankylosans (siehe Kapitel 5.2.8)
- Depression / Antidepressiva* (siehe Kapitel 5.3.6)

* Diese Empfehlungen beziehen sich auf Risiken, die aktuell bestehen oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet wurden. Für viele dieser Risiken wird in den verfügbaren Studien

eine zumindest partielle Reversibilität des Frakturrisikos nahegelegt (siehe dazu die einzelnen Unterkapitel zu Kapitel 5).

****Bei klinischen oder anamnestischen Hinweisen auf ein erhöhtes Sturzrisiko, insbesondere bei Einnahme von sturzbegünstigenden Medikamenten sollte anhand von Sturz- oder Orthostasetests sowie Fragen nach Sedierung oder Schwindel eruiert werden, ob- ggf. nach Therapieumstellung oder anderen Interventionen wie Visusverbesserung oder Verbesserung des Wohnumfeldes- ein erhöhtes Sturzrisiko fortbesteht (D).**

Bei Vorliegen mehrerer der unter 9.2 aufgeführten Risikofaktoren und damit einem mutmaßlich höherem Frakturrisiko ist nach Ansicht der Leitliniengruppe individuell auch bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr eine Basisdiagnostik zu erwägen.

9.3. Empfehlung zur Basisdiagnostik bei Frauen ab dem 70. Lebensjahr und Männern ab dem 80. Lebensjahr

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine Basisdiagnostik generell bei Frauen ab dem 70. Lebensjahr und Männern ab dem 80. Lebensjahr aufgrund des ab diesem Alter erhöhten Frakturrisikos (siehe Kapitel 5.1.1), soweit zukünftige, geplante therapeutischen Maßnahmen dies rechtfertigen.

9.4 Zusätzliche Indikationen für eine Basisdiagnostik

Eine Basisuntersuchung kann auch bei erniedrigten Messwerten einer quantitativen Ultraschalluntersuchung oder einer QCT-Untersuchung indiziert sein. Einzelheiten hierzu sind in den Kapiteln 6.3 und 6.4 zu finden.

Es gibt viele seltene Krankheitsbilder, die mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen können und bei denen eine Diagnostik ebenfalls indiziert sein kann (siehe Kapitel 5.4). Die Indikation zur Diagnostik sollte nach Empfehlung der Leitliniengruppe ähnlich wie bei den hier dargestellten Frakturrisiken in Abhängigkeit vom Gesamtfrakturrisiko unter Einbeziehung des relativen Frakturrisikos der Erkrankung bzw. Kondition gestellt werden

(D). Von diesen seltenen Krankheitsbildern abgesehen, wird von der Leitliniengruppe unter Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten außerhalb der oben aufgeführten Risikoprofile für postmenopausale Frauen und Männer ab dem 60. Lebensjahr keine Basisdiagnostik empfohlen (D).

In Bezug auf Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 60. Lebensjahr und Männer und Frauen mit einer sekundären Osteoporose wird auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich die besonderen Formen der Osteoporose bei diesen Personengruppen fallen.

10. Basisdiagnostik

Die empfohlene Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, klinischem Befund, einer DXA-Knochendichtemessung, einem Basislabor sowie ggf. einer bildgebenden Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen.

10.1 Anamnese und klinischer Befund

Ziele von Anamnese und klinischer Befunderhebung sind:

1. bei Patienten mit prävalenten Frakturen: Die Erfassung der Intensität und Lokalisation Fraktur-bedingter Schmerzen und funktioneller Einschränkungen als Basis für eine Schmerztherapie und für funktionelle/rehabilitative Maßnahmen.

2. bei allen Patienten: Die Erfassung der Frakturrisikofaktoren, die gezielt beseitigt werden können (z.B. Kalzium- oder Vitamin D-Mangel), in Bezug auf die individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko je nach Indikationsstellung regelmäßig überprüft werden sollten (z.B.

Sturz-begünstigende Medikamente, Glitazone, Einnahme von Protonenpumpenhemmern,) oder einer gezielten weiteren Abklärung bedürfen (z. B. V.a. Cushing-Syndrom) (siehe Kapitel 5). Dazu gehört u. a. die Bestimmung von Körpergewicht und Körpergröße.

3. Die Überprüfung von Hinweisen auf Wirbelkörperfrakturen, einer sekundären Osteoporose oder für das Vorliegen eines Malignoms

4. Die Überprüfung von Zulassungsstatus, Kontraindikationen und besonderen Risiken vor einer geplanten medikamentösen Therapie

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

Durchführung des „Timed up & go-Tests“

Ausrüstung: Stuhl (mit Armlehne), Streckenmarkierung (auf dem Fußboden) 3,0 m, Stoppuhr
Die Versuchsperson sitzt aufrecht auf einem Stuhl mit Armlehne. Die Aufforderung ist: „Stehen Sie bitte aus diesem Stuhl auf, gehen bis zu dieser Markierung (3 Meter), drehen sich um und setzen sich wieder genauso hin! (Üblicherweise im Alltag verwendete Gehhilfen dürfen benutzt werden.) Ich werde die Zeit messen, die Sie dafür brauchen.“

Auswertung:

- Messung ≤ 10 Sek.: Keine Mobilitätsstörung anzunehmen
- Messung 11 bis 29 Sek.: Interpretation nur in der Zusammenschau mit anderen Parametern möglich
- Messung ≥ 30 Sek.: Mobilitätsstörung und Sturzgefährdung anzunehmen

Durchführung des „Chair-rising-Tests“

Dieser Test prüft vor allem die Kraft der unteren Extremität

Ausrüstung: Stuhl (ohne Armlehne), Stoppuhr

Die Versuchsperson sitzt aufrecht auf einem Stuhl ohne Armlehne. Die Aufforderung ist: „Stehen Sie bitte fünfmal hintereinander so schnell Sie können ganz auf, die Beine sollen gestreckt sein! Sie sollen die Arme nicht zu Hilfe nehmen! (wenn aus Sicherheitsgründen vertretbar: Bitte kreuzen Sie die Arme vor der Brust!) Ich werde die Zeit messen, die Sie dafür brauchen.“

Auswertung:

- Messung ≤ 10 Sek.: Keine kraftbedingte Gangunsicherheit anzunehmen
- Messung ≥ 11 Sek.: Gangunsicherheit (hauptsächlich wegen Muskelschwäche) anzunehmen

Durchführung des „Tandemstand-Tests“

Ausrüstung: evtl. gerade Linie (auf dem Fußboden) 0,5 m, Stoppuhr

Die Versuchsperson steht aufrecht. Die Aufforderung ist: „Setzen Sie beide Füße genau hintereinander auf eine (gedachte) Linie, die Ferse des vorderen Fußes genau vor die Fußspitze des hinteren. Fühlen Sie sich dabei unsicher, so suchen Sie bitte stabilen seitlichen Halt z. B. in einer Zimmerecke oder an einem Tisch. Ich werde die Zeit messen, wie lange Sie so stehen können.“

Auswertung:

- Messung ≥ 10 Sek.: Keine Gleichgewichtsstörung anzunehmen
- Messung < 10 Sek.: Gleichgewichtsstörung und Sturzgefährdung anzunehmen

Ggfs. sollte sich ein umfangreicheres geriatrisches Assessment anschließen.

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

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

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

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

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

10.2 Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)

10.2.1 Aufgaben der Knochendichtemessung

Aufgaben der Knochendichtemessung sind:

1. primär die Überprüfung, ob eine Osteoporose nach der operationalen Definition der WHO vorliegt (T-Score \leq -2,5) (siehe Kapitel 2) und / oder die Kriterien einer belegten Wirksamkeit einer spezifischen medikamentösen Therapie erfüllt werden (T-Score $<$ -2,0 für periphere Frakturen) (siehe Kapitel 11.4).

2. die Erfassung des Ausmaßes der Knochendichteeinminderung zur Optimierung der Abschätzung des individuellen absoluten Frakturrisikos (siehe Kapitel 7) und der damit verbundenen Empfehlungen der therapeutischen Maßnahmen (siehe Kapitel 11.4)

10.2.2 Messverfahren

Das von der Leitliniengruppe empfohlene Standardverfahren zur Knochendichtemessung ist die Osteodensitometrie mittels der „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DXA) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur (siehe Kapitel 6.1).

An der Lendenwirbelsäule wird der mittlere T-Score derjenigen Wirbel von L1-L4 ermittelt, an denen eine auswertbare Messung möglich ist. Es müssen mindestens 2 Wirbelkörper beurteilbar sein (1) (D). Für die in dieser Leitlinie gegebenen Empfehlungen zur Prognose und Einleitung einer medikamentösen Therapie werden geschlechtsspezifische Normkollektive der Knochendichte zugrundegelegt.

Beeinträchtigungen der Auswertung bestehen z. B. bei Spondylophyten, vertebrealen Frakturen, degenerativen Veränderungen > Grad 2 nach Kellgren, signifikante Skoliosen und Torsionsskoliosen sowie einer ausgeprägten Gefäßsklerose.

Am proximalen Femur sind der T-Score der Gesamtfemurregion („Total Hip“) und der T-Score am Schenkelhals für die Risikobeurteilung und die Beurteilung der therapeutischen Effizienz am besten geeignet (A-D).

Als Referenz für den proximalen Gesamtfemur und den Femurhals bei Frauen sollten nach den Empfehlungen der ISCD von den Herstellern die T-Scores der NHANES III-Datenbasis von 20-29-jährigen Frauen zugrunde gelegt werden (1). Die Verwendung mittlerer T-Scores bei einer bilateralen DXA-Messung an der Hüfte ist unzureichend untersucht. In Bezug auf die Wirbelsäule wird von der ISCD die Verwendung geräteherstellerspezifischer Daten empfohlen. Für die Männer beziehen sich die Leitlinienempfehlungen des DVO auf geschlechtsspezifische T-Werte.

(1) <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/> 15. August 2013

10.2.3 Quantitative Ultraschallmessung und QCT-Messungen

Während die Messung der Knochendichte mit DXA zum absoluten Frakturrisiko und zur Beurteilung der medikamentösen Risikoreduktion Aussagen macht, ist letzteres für den

Ultraschall und das QCT nicht untersucht worden. Vor Beginn einer medikamentösen Therapie ist daher nach Ansicht der Leitliniengruppe bis auf Ausnahmen bei einem mittels Ultraschallmessung oder QCT-Messungen und/oder zusätzlichen Risikofaktoren ermittelten hohen Gesamtrisiko für Frakturen die Messung der Knochendichte mit der DXA-Methode nicht ersetzbar. Um eine unnötige doppelte Diagnostik zu vermeiden, empfiehlt die Leitliniengruppe daher als Regelfall die DXA-Messung (D).

In folgenden Ausnahmesituationen kann eine quantitative Ultraschallmessung aber nach Ansicht der Leitliniengruppe als Erstdiagnostik sinnvoll sein (D):

1. als Bestandteil des Risikoassessments bei bestimmten Untergruppen von Hochrisikopatienten, bei denen nur unter erschwerten Bedingungen eine DXA-Messung durchgeführt werden kann, als Vortest vor einer DXA-Untersuchung im Falle eines hohen Gesamtrisikos
2. Ist mit der DXA-Methode eine Messung sowohl an beiden Hüften, als auch an der LWS nicht möglich oder verwertbar, kann auch eine QCT-Messung primär in Frage kommen.

Die T-Scores dieser Messverfahren sind bezüglich der Risikoabschätzung und der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit nicht auf die T-Scores der DXA-Messung übertragbar.

10.3 Trabecular Bone Score (TBS)

Der TBS kann somit nach Ansicht der Leitliniengruppe optional als Risikofaktor in die Bestimmung des 10-Jahresfrakturrisiko einbezogen werden (siehe Kapitel 6.4). Basierend auf den Daten der Manitoba Studie (1) ist nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Anhebung der Therapieschwelle um +0,5 pro 1,75 Standardabweichungen Abweichung vom alters- und geschlechtsangepasste Normalwert des TBS (d.h. Anhebung um 0,5 pro Z-Score von -1,75) gerechtfertigt.

(1) Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res. 2011; Nov;26(11):2762-9. **Evidenzgrad 1b Oxford**

10.4 Erfassung von Wirbelkörperfrakturen

Empfohlen wird von der Leitliniengruppe eine bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule bei:

1. akuten, neu aufgetretenen, starken und/oder unverändert über Tage anhaltenden umschriebenen Rückenschmerzen (D)
2. chronischen Rückenschmerzen, die bisher nicht abgeklärt worden sind (D)
3. bei mehr als einem klinischen Risiko für radiographische Wirbelkörperbrüche (hohes Lebensalter, Größenverluste seit dem 25. Lebensjahr um mehrere Zentimeter oder um mehr als 2 cm bei Verlaufsuntersuchungen, ein Rippen-Becken-Abstand von weniger als zwei Zentimeter, eine niedrige Knochendichte und periphere Vorfrakturen) ist eine Röntgendiagnostik ebenfalls überlegenswert (1-9) (B-D).

Adäquat sind entweder Röntgenaufnahmen der BWS und LWS oder eine andere Bildgebung, die hinreichend über das mit Wirbelkörperfrakturen verbundene erhöhte Risiko für zukünftige Frakturen Auskunft gibt. Bei entsprechender Erfahrung ist dies bei einem vertebrealen Fraktur-Assessment mittels DXA (VFA) (bei niedrigerer Strahlenexposition, aber geringerer Bildqualität) gegeben (10-13) (A). Mit VFA kann aber keine Differentialdiagnose einer WK-Verformung anderer Genese gemacht werden. Eine Wirbelkörperfraktur kann angenommen werden bei Höhenabnahmen der Vorder-, Mittel-, oder Hinterkante eines Wirbels um mehr als 20%, sofern sich diese Deformitäten nicht auf andere erkennbare Ursachen zurückführen lassen. In Bezug auf die praktische Anwendung einer VFA-Messung wird auf den jeweiligen Zulassungsstatus für diese Indikation verwiesen.

Das Vorliegen einer Wirbelkörperdeformität ist nicht gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer osteoporosespezifischen Fraktur. Die Differentialdiagnostik von Wirbelkörperdeformitäten kann weitere bildgebende Diagnostik neben dem konventionellen Röntgen erfordern.

Es können alternativ aber auch aktuelle andere bildgebende Befunde, wie z.B. eine Seitenaufnahme des Thorax mit Nachweis von typischen Sinterungsfrakturen, die bereits

hinreichend über das mit Frakturen erhöhte Risiko Auskunft geben, in die Diagnostik einbezogen werden (D).

Bei einem Nachweis von Frakturen sollte eine weitere differentialdiagnostische Abklärung zum Ausschluss sekundärer Frakturursachen durchgeführt werden (D).

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

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

Evidenzgrad 2b Oxford

(2) Kaptoge S, Armbrrecht G, Felsenberg D, Lunt M, O'Neill TW, Silman AJ, Reeve J; EPOS Study Group. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*. 2004; Dec;19(12):1982-93. Epub 2004 Sep 7. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(3) Roux C, Priol G, Fechtenbaum J, Cortet B, Liu-Leage S, Audran M. A clinical tool for the indication of spine X-rays in postmenopausal women with osteoporosis presenting with back pain. *Ann Rheum Dis*. 2007; Jan;66(1):81-5. Epub 2006 Jun 22. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(4) Tobias JH, Hutchinson AP, Hunt LP, McCloskey EV, Stone MD, Martin JC, Thompson PW, Palferman TG, Bhalla AK. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2007; Jan;18(1):35-43. Epub 2006 Sep 2 **Evidenzgrad 3b Oxford**

(5) Abe K, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Morita A, Komatsu M, Takeuchi S, Kajita E, Iki M. Use of Anthropometric Indicators in Screening for Undiagnosed Vertebral Fractures: A Cross-sectional Analysis of the Fukui Osteoporosis Cohort (FOC) Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008; Nov 26;9:157. doi: 10.1186/1471-2474-9-157 **Evidenzgrad 3b Oxford**

(6) Middleton ET, Gardiner ED, Steel SA. Which Women Should Be Selected for Vertebral Fracture Assessment? Comparing Different Methods of Targeting VFA. *Calcif Tissue Int.* 2009; Sep;85(3):203-10. doi: 10.1007/s00223-009-9268-0. Epub 2009 Jul 17, **Evidenzgrad 3b Oxford**

(7) Xu W, Perera S, Medich D, Fiorito G, Wagner J, Berger LK, Greenspan SL. Height Loss, Vertebral Fractures, and the Misclassification of Osteoporosis. *Bone.* 2011; Feb;48(2):307-11. doi: 10.1016/j.bone.2010.09.027. Epub 2010 Sep 24. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(8) Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA.* 2004; Dec 15;292(23):2890-900. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(9) Olszynski WP, Ioannidis G, Sebaldt RJ, Hanley DA, Petrie A, Brown JP, Josse RG, Murray TM, Goldsmith CH, Stephenson GF, Papaioannou A, Adachi JD. The association between iliocostal distance and the number of vertebral and non-vertebral fractures in women and men registered in the Canadian Database for Osteoporosis and Osteopenia (CANDOO). *BMC Musculoskelet Disord.* 2002; Oct 3;3(1):22 [epub ahead of print]. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(10) Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ, Nieboer P, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA, Kreeftenberg HG, Jager PL, Slart RH. Vertebral Fracture Assessment in Supine Position: Comparison by Using Conventional Semiquantitative Radiography and Visual Radiography. *Radiology.* 2009; Jun;251(3):822-8. Epub 2009 Apr 20. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Jager PL, Slart RH, Webber CL, Adachi JD, Papaioannou AL, Gulenchyn KY. Combined Vertebral Fracture Assessment and Bone Mineral Density Measurement: A Patient-Friendly New Tool with an Important Impact on the Canadian Risk Fracture Classification. *Can Assoc Radiol J.* 2010; Oct;61(4):194-200. doi: 10.1016/j.carj.2009.12.012. Epub 2010 Mar 4. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) McCloskey EV, Vasireddy S, Threlkeld J, Eastaugh J, Parry A, Bonnet N, Beneton M, Kanis JA, Charlesworth D. Vertebral Fracture Assessment (VFA) with a Densitometer Predicts Future Fractures in Elderly Women Unselected for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008; Oct;23(10):1561-8. doi: 10.1359/jbmr.080515. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(13) <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/> 15. August 2013

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

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

10.5 Basislabor

10.5.1 Aufgaben des Basislabors

Bei einem Teil der untersuchten Risikopatienten finden sich laborchemische Besonderheiten, die auf eine sekundäre Osteoporose oder klinisch nicht zu erfassende Frakturrisiken hinweisen oder Besonderheiten der Diagnostik und Therapie nach sich ziehen (1-5).

Ziel des Basislabors ist deshalb die Prüfung der wichtigsten laborchemisch erfassbaren Risikofaktoren und sekundären Osteoporosen und differentialdiagnostisch in Frage kommenden anderen Osteopathien. Insbesondere dient es der Differentialdiagnose einer Osteomalazie, die ebenfalls mit niedrigen Knochendichtemesswerten einhergeht.

Ziel des Basislabors ist auch die Überprüfung von Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie.

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

Evidenzgrad 2++ SIGN

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

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

Evidenzgrad 3b Oxford

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

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

10.5.2 Bestandteile des Basislabors

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Bestandteile des von der Leitliniengruppe empfohlenen Basislabors und nennt einige der wichtigsten damit zu klärenden Differentialdiagnosen.

Tabelle Basislabor

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
Serum-Kalzium	<p>↑ Primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie</p> <p>↓ z.B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption,</p> <p>Hypocalzämie als Kontraindikation für mehrere Osteoporosemedikamente</p>
Serum-Phosphat	<p>↑ Niereninsuffizienz Stadium IV</p> <p>↑ sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus,</p> <p>↓ Malabsorption</p>
Serum-Natrium optional	<p>↓ erhöhtes Risiko für vertebrale und nicht vertebrale Frakturen,</p>
Alkalische Phosphatase (AP) (Serum)	<p>↑ z.B. Osteomalazie</p>
Gamma-GT	<p>Zur Differentialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung, Hinweis auf Zöliakie oder Alkoholabusus (Sturzrisiko)</p>
Kreatinin-Clearance *	<p>↓ renale Osteopathie</p> <p>Höhergradige Niereninsuffizienz als Kontraindikation für verschiedene Medikamente</p>
BSG /C-Reaktives Protein	<p>↑ Differentialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten, entzündlich rheumatische Erkrankungen</p>
Blutbild	<p>Hinweise auf entzündliche und maligne Erkrankungen oder Zöliakie</p>
Serum-Eiweißelektrophorese	<p>Hinweise auf eine monoklonale</p>

	Gammopathie oder Hypogammaglobulinämie als Hinweis auf MGUS oder Multiples Myelom bzw. auf eine systemisch inflammatorische Erkrankung
TSH	<0,3 mU/L endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen
Ggf. Testosteron bei Männern	Testosteronmangel
Ggf. 25-Hydroxy-Vitamin D3 in Einzelfällen	Vitamin D Mangel
Ggf. Knochenresorptionparameter in Einzelfällen (inkonsistente Daten beim Mann)	hoher Knochenumbau als Frakturrisiko

* In der Fachinformation zu Zoledronat wird explizit die Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel auf der Basis des gegenwärtigen Körpergewichts als Grundlage der Abschätzung der Kreatinin-Clearance aufgeführt.

Eine generelle Messung von 25-Hydroxy-Vitamin D und gezielte Vitamin D-Supplementierung als Alternative zu einer pauschalen Vitamin D-Supplementierung ist aufgrund der Kosten und der zu wenig standardisierten Messmethoden mit bis zu 30% Schwankungsbreite nach Ansicht der Leitliniengruppe kontrovers (1). Eine Messung sollte aber nach Ansicht der Leitliniengruppe bei Hinweisen auf eine Osteomalazie im Labor oder klinisch sowie bei bestimmten Bevölkerungsgruppen bzw. Krankheiten vor und unter einer Substitutionstherapie erfolgen (z.B. bei Peronen mit geringer Sonnenlichtexposition, Trägerinnen verhüllender Bekleidung, bei einer Niereninsuffizienz oder gastrointestinalen Erkrankungen oder anderen Hinweisen auf einen schweren Vitamin-D-Mangel) (D).

Männer mit einer Osteoporose haben häufig einen Hypogonadismus (2). Bei hypogonaden Männern ist die Frakturrate 1,5- bis 2-fach erhöht (s. Kapitel 5.3.1). Testosteron führt bei diesen Männern zu einer Zunahme der Knochendichte (3). Aufgrund dieser Tatsachen ist bei einem Mann mit einem erhöhten Frakturrisiko eine Testosteronbestimmung nach Ansicht der Leitliniengruppe zusätzlich zum Basislabor in Erwägung zu ziehen.

Die Messung der Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin kann insbesondere in Hinblick auf die Diagnosestellung einer idiopathischen Hyperkalziurie als optionaler Bestandteil der Labordiagnostik nach Ansicht der Leitliniengruppe sinnvoll sein (D).

Ein weiterer optionaler Bestandteil des erweiterten Labors ist die Kadmiumbestimmung im Urin bei unklaren Fällen von Osteoporose (D) oder Verdacht auf eine erhöhte Exposition bei grenzwertigem Risiko für die Therapieentscheidung. Es liegen aber keine standardisierten Evaluationen in Hinblick auf das Frakturrisiko vor (siehe Kapitel 5.1.15).

Sind Laborwerte im Basislabor oder dem erweiterten Labor verändert, sollte ggfs. ein Spezialist in die weitere Diagnostik und Therapie einbezogen werden (D). Die nachfolgenden Empfehlungen zur Therapie gelten dann in vielen Fällen nicht mehr oder müssen modifiziert werden.

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

(2) Association of Testosterone and Estradiol Deficiency with Osteoporosis and Rapid Bone Loss in Older Men. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; Oct;91(10):3908-15. Epub 2006 Jul 18, **Evidenzgrad 2b Oxford**

(3) Tracz MJ1, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic

review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2006; Jun;91(6):2011-6. Epub 2006 May 23. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

10.6 Andere bildgebende Verfahren, Knochenbiopsie

CT, MRT und szintigraphische Untersuchungen haben nach Auffassung der Leitliniengruppe keinen routinemäßigen Stellenwert in der Basisdiagnostik der Osteoporose (D). Diese Methoden spielen aber eine wichtige Rolle bei der differenzialdiagnostischen Abklärung und bei bestimmten Fragestellungen der Diagnostik und der Therapie (z.B. Alter einer Fraktur, Stabilität einer Fraktur, Abgrenzung von pathologischen Frakturen).

Die Knochenbiopsie erlaubt über die Klinik und Laboruntersuchungen hinaus die Diagnose seltener sekundärer Formen einer Osteoporose (z.B. Mastozytose) und eine genaue Beurteilung von Mineralisationsstörungen bei unentkalkten Biopsien. In der Primärdiagnostik der Osteoporose hat sie nach Ansicht der Leitliniengruppe keinen festen Stellenwert. Bei unplausiblen Befunden oder Verläufen sind Knochenbiopsien überlegenswert (D).

11. Therapie

11.1 Generelle Anmerkungen zur Therapie

Aufgrund der fortlaufenden Änderungen der Fachinformationen der Basistherapie und der spezifischen medikamentösen Therapie der Osteoporose wird in Bezug auf die Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen auf die jeweils

gültige und aktuelle Fachinformation verwiesen. Die nachfolgenden Einschätzungen der Leitliniengruppe geben mit Ausnahme von Strontiumranelat den Stand der Fachinformationen vom 31.10.2013 wieder.

Gegenstand dieses Kapitel sind Empfehlungen zur Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen.

Für Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 60. Lebensjahr, Frauen und Männer mit einer schweren Niereninsuffizienz, und Frauen und Männer mit einer sekundären Osteoporose wird auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich die besonderen Formen der Osteoporose bei diesen Personengruppen fallen.

11.2 Basistherapie

11.2.1 Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen, psychosoziale Betreuung

Bei allen Risikopersonen wird unabhängig von einer spezifischen medikamentösen Therapie eine Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen empfohlen. Die Barrieren, die eine Umsetzung der allgemeinen Prophylaxe-Maßnahmen erschweren, sollten eruiert und, wenn möglich, beseitigt werden.

Bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie sollte zur Minimierung des bereits durch die Grundkrankheit bedingten Knochendichteverlustes bzw. Frakturrisikos eine suffiziente, eventuell intensivierete Behandlung der Grunderkrankung mit optimaler Reduktion der Krankheitsaktivität angestrebt werden. Dabei empfiehlt die Leitliniengruppe, Glukokortikoide unter individueller Abwägung von Risiko und Nutzen so niedrig wie nötig zu dosieren.

Bei Patienten mit einer Glitazontherapie empfiehlt die Leitliniengruppe bei einem erhöhten Frakturrisiko in der Regel eine Therapieumstellung.

Durch eine psychosoziale Betreuung von Patienten/Innen nach Stürzen und Frakturen sollte der Angst vor weiteren Ereignissen und dem Circulus vitiosus einer weiteren Mobilitätseinschränkung entgegengewirkt werden. Zur Verbesserung und /oder zum Erhalt der Teilhabe kann auch ein Training der Handlungsfähigkeiten in den individuellen Lebensbereichen beitragen (D). Der Kontakt mit fachlich ausgewiesenen Selbsthilfegruppen ist zu empfehlen (D).

11.2.2 Kalzium und Vitamin D

Es wird auch auf Kapitel 8.2 verwiesen.

Die Leitliniengruppe unterscheidet in ihren Empfehlungen 1. eine Therapie mit Kalzium und Vitamin D bei Patienten mit einer Osteoporose ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie und 2. bei Patienten mit einer Osteoporose, die eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie erhalten oder bei denen eine solche Therapie geplant ist.

Für Osteoporosepatienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie wird von der Leitliniengruppe eine Zufuhr von 1000 mg Kalzium täglich mit der Nahrung als Basistherapie empfohlen (D). Nur, wenn die empfohlene Kalziumzufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Supplementierung mit Kalzium durchgeführt werden (D). Eine Supplementierung mit 800 bis 1000 Einheiten Vitamin D3 täglich wird empfohlen.

In vielen Therapiestudien wurde eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D durchgeführt. Aufgrund der Möglichkeit von Hypokalzämien unter eine antiresorptiven Therapie der Osteoporose ist eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D bei allen Patienten mit einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie besonders wichtig.

Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva empfiehlt die Leitliniengruppe, vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtzufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Kalzium und Vitamin D, sicherzustellen.

Bei der Anwendung von Denosumab in Osteoporose-Dosierung (1) und bei Bisphosphonaten (2) sind selten Fälle von schweren Hypokalzämien bei Patienten mit einer Neigung zu Hypokalzämien beschrieben (C). Eine Hypokalzämie ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab eine Kontraindikation (s. auch Kapitel 11.5.4d).

Die 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumkonzentration war in zwei Beobachtungsstudien auch mit der Frakturrate bzw. Änderungen der Knochendichte unter einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie assoziiert (3,4) (C).

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

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

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

(4) Díez-Pérez A, Olmos J, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón J, Pérez-Cano R, Muñoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caeiro-Rey J, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, González-Macías J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res*. 2012; Apr;27(4):817-24. doi: 10.1002/jbmr.1496. **Evidenzgrad 3+ SIGN**

11.3 Abklärung und Therapie sekundärer Ursachen

Ergeben sich anamnestische, klinische, bildgebende und/oder laborchemische Hinweise auf sekundäre Ursachen einer hohen Frakturgefährdung, sollte eine fachspezifische Mitbetreuung im Rahmen der zugrunde liegenden Erkrankung gewährleistet sein.

Für Einzelheiten und Besonderheiten zur Diagnostik und Therapie der sekundären Osteoporosen wird auf die entsprechenden Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen.

Auch bei T-Scores $< -3,5$ bei jüngeren Patienten empfiehlt die Leitliniengruppe eine weitere Diagnostik ggf. durch einen Fachspezialisten (D).

11.4. Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr

Grundlage für die medikamentöse Therapie der Osteoporose sind die spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation, das Fehlen von Kontraindikationen und die Beachtung der aktuellen Fachinformation.

Sind die Voraussetzungen für eine medikamentöse Therapie gegeben, empfiehlt die Leitliniengruppe eine Therapie bei allen Konstellationen einer manifesten Osteoporose, bei denen von einem deutlich erhöhten Folgefrakturrisiko auszugehen ist und Therapiestudien eine Modifikation des Frakturrisikos gezeigt haben.

11.4.1 Generelle Anmerkungen zur Effizienz einer medikamentösen Therapie

In den meisten Therapiestudien zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen war eine erniedrigte DXA-Knochendichte mit einem T-Score von $< -2,5$ an der LWS, dem Schenkelhals und/oder dem proximalen Gesamtfemur ein Einschlusskriterium. Die therapeutische Effizienz ist daher am besten bei diesem Kollektiv von postmenopausalen Frauen belegt. In einigen Studien waren auch Frauen mit Wirbelkörperfrakturen mit anderen Schwellenwerten der Knochendichte oder ohne Einbeziehung der Knochendichte eingeschlossen.

Therapiestudien der letzten Jahre legen bei postmenopausalen Frauen aber auch für T-Scores zwischen -2,0 und -2,5 eine ähnlich effektive Frakturrisikoreduktion wie für tiefere T-Scores nahe (1-3). Die Vermeidung vertebraler Frakturen ist auch in einigen Studien gezeigt worden, die höher T-Scores als -2,0 eingeschlossen haben (4,5).

Bei den Studien zur männlichen Osteoporose mit Frakturdaten wurden männliche Referenzkollektive für den T-Score zugrundegelegt.

Die nachfolgenden Empfehlungen für eine spezifische medikamentöse Therapie berücksichtigen daher sowohl das geschätzte Frakturrisiko, als auch die belegte therapeutische Effizienz der medikamentösen Therapie.

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

(2) Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int*. 2008; May;19(5):681-6. Epub 2007 Oct 30. **Evidenzgrad 1- SIGN für Subgruppenanalysen**

(3) Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM; Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc*. 2005; Mar;80(3):343-9. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(4) Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2005; May;16(5):475-82. Epub 2004 Jul 23. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(5) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008; Dec;23(12):1923-34. doi: 10.1359/jbmr.080710. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

11.4.2. Wirbelkörperfrakturen

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine medikamentöse Therapie nach einer niedrigtraumatischen singulären Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genant (25-40% bzw. >40% Höhenminderung) oder niedrigtraumatischen multiplen Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades nach Genant, wenn andere Ursachen einer Fraktur nicht wahrscheinlicher sind, bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem proximalen Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score > -2,0.

Als niedrigtraumatisch werden hier Wirbelkörperfrakturen definiert, die bei einem Sturz aus dem Stand oder einer geringeren Höhe oder ohne eine größere Krafteinwirkung entstanden sind. Dabei ist die vermutliche Krafteinwirkung individuell abzuschätzen (siehe Kapitel 5.1.3).

Bei typischen osteoporotischen radiologischen und klinischen Aspekten von Wirbelkörperfrakturen kann in Abhängigkeit von der jeweiligen klinischen Gesamtsituation nach Ansicht der Leitliniengruppe auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden.

11.4.3 Proximale Femurfrakturen

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine medikamentöse Therapie nach niedrigtraumatischen proximalen Femurfrakturen bei einem DXA T-Score < -2,0 an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem proximalen Gesamtfemur, individuell auch bei einem T-Score > -2,0.

Als niedrigtraumatisch werden hier Frakturen definiert, die bei einem Sturz aus dem Stand oder einer geringeren Höhe oder ohne eine größere Krafteinwirkung entstanden sind. Dabei ist die vermutliche Krafteinwirkung individuell abzuschätzen.

Bei typischen klinischen osteoporotischen Aspekten bei Vorliegen einer proximalen Femurfraktur kann nach Ansicht der Leitliniengruppe in Abhängigkeit von der jeweiligen klinischen Gesamtsituation auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden.

11.4.4. Hochdosierte orale Glukokortikoide

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

Zur Risikobewertung von oralen Glukokortikoiden in einer Dosis von weniger als 7,5 mg siehe Kapitel 6.

In den Therapiestudien, in denen eine Reduktion des vertebrealen Frakturrisikos durch Bisphosphonate gezeigt werden konnte, wiesen die Patienten zu Studienbeginn z. T. sehr unterschiedliche T-Scores auf (1-4). Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist auch hier ohne eine Erniedrigung der Knochendichte nicht belegt. Es gibt aber auch keine Studien, die einen Schwellenwert für eine therapeutische Effizienz ab einem bestimmten T-Score annehmen lassen. Eine medikamentöse Therapie kann daher nach Ansicht der Leitliniengruppe individuell auch ohne Frakturen in Erwägung gezogen werden, wenn die T-Scores der Knochendichtemessung größer $-1,5$ sind.

Ein endogenes Cushing-Syndrom ist, solange die endogene Cortisolüberproduktion besteht, nach Ansicht der Leitliniengruppe in Bezug auf das Frakturrisiko und die therapeutischen Konsequenzen ähnlich wie eine hochdosierte orale Glukokortikoidtherapie zu werten.

(1) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Seeman E, Lane NE, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 202-211. **Evidenzgrad SIGN 1+**

(2) Adachi JD, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronat therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2424-2431. **Evidenzgrad SIGN 1-**

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

(4) Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69(4): 242-247. **Evidenzgrad SIGN 1-**

11.4.5 Andere Konstellationen eines hohen Gesamtfrakturrisikos bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 60. Lebensjahr

Die Leitliniengruppe gibt nachfolgend Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie der Osteoporose außerhalb der in 11.4.2 bis 11.4.4 genannten Konstellationen, die mit einem hohen Frakturrisiko verbunden sind.

Die Leitliniengruppe hat die zur Abschätzung des absoluten Frakturrisikos verfügbaren Modelle (siehe Kapitel 7) ausführlich bezüglich der jeweiligen Stärken und Schwächen der Modelle diskutiert und ist der Ansicht, dass Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen als relevante Frakturpunkte das Krankheitsbild der Osteoporose und den Nutzen einer Osteoporosetherapie besser abbilden als Major Fractures (Summe aus Oberarmfrakturen, Radiusfrakturen, Hüftfrakturen und klinische Wirbelkörperfrakturen). Von den Leitliniengruppenmitgliedern als nachteilig empfunden wurde auch die Einbeziehung der Mortalität in den FRAX-Modellierungen über einen 10-Jahreszeitraum, die bei den älteren Patienten zu einer Unterschätzung der Frakturinzidenz für einen kürzeren Lebenszeitraum führt.

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

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

Bei diesen Zahlenangaben muss berücksichtigt werden, dass sie Schätzwerte darstellen.

Sowohl das Basisrisiko ohne Risikofaktoren als auch die - vielfach unzureichend untersuchte- Interaktion verschiedener Risikofaktoren können zu abweichenden Risikowerten führen.

Die Schätzungen des 10-Jahresfrakturrisikos beruhen auf den Frakturdaten zu proximalen Femurfrakturen und Wirbelkörperfrakturen, die dem DVO-Frakturrisikomodell aus 2006 zugrunde gelegt sind.

Zu beachten ist ferner, dass die Annahmen zur Therapieeffizienz beim Mann und die damit verbundenen Annahmen zu den NNTs unsicherer sind als bei der postmenopausalen Frau. Dies gilt vor allem für einen T-Score $> -2,5$.

11.4.5.1 Risikofaktor niedrige DXA-Knochendichte

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Konstellationen für den T-Score, bei denen durchschnittlich ein mehr als 30%iges 10-Jahresfrakturrisiko angenommen werden kann.

Tabelle 1

Lebensalter in Jahren		Niedrigster T-Score Mittelwert L-1-L4 oder Femurhals oder Gesamtfemur				
Frau	Mann*	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Entscheidungsgrundlage ist der niedrigste Wert der 3 Messorte LWS (Mittelwert der messbaren T-Scores von L1-L4), Femurhals und Gesamtfemur.

* bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für den T-Score

Bei einem T-Score von $> -2,0$ ist die Wirksamkeit einer medikamentösen Fraktur für periphere Frakturen nicht belegt und es gibt generell wenig Daten zur Therapieeffizienz, so dass die Leitliniengruppe ihre Therapieempfehlungen außerhalb der weiter oben genannten Indikationen 11.4.2-11.4.4 auf einen T-Score $< -2,0$ beschränkt.

Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Frakturrisikofaktoren ist ein höheres Gesamtfrakturrisiko als in der Tabelle 1 angegeben, anzunehmen.

In der Regel empfiehlt die Leitliniengruppe, nicht mehr als zwei der folgenden Risikofaktoren bei der Anhebung des Schwellenwertes zu berücksichtigen, da die Interaktionen der Risikofaktoren in vielen Fällen nicht ausreichend bekannt sind. Die Anhebung der Therapiegrenze sollte für alle nachfolgend genannten Risiken alleine oder in Kombination nur bis zu einem T-Score von maximal $-2,0$ erfolgen.

11.4.5.2 Risikofaktor orale Glukokortikoide

Bei der Anwendung von oralen Glukokortikoiden in einer Dosis von $\geq 2,5$ mg und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent für mehr als 3 Monate empfiehlt die Leitliniengruppe, die Therapiegrenze um +1,0 T-Scores bis maximal zu einem T-Score von -2,0 anzuheben (siehe Kapitel 5.3.3). Diese Bewertung berücksichtigt das bei dieser Dosis deutlich erhöhte Risiko für Wirbelkörperfrakturen und ein mäßig erhöhtes Risiko für proximale Femurfrakturen.

Ausgenommen hiervon ist die rheumatoide Arthritis, bei der für eine Therapie mit oralen Glukokortikoiden in der oben genannten Dosierung eine Interaktion mit der Grundkrankheit vorzuliegen scheint und es zu keiner weiteren Erhöhung des Frakturrisikos durch eine Glukokortikoidtherapie kommt. Hier sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe nur eine Anhebung der Therapiegrenze um +0,5 T-Scores erfolgen (siehe Kapitel 5.3.3).

11.4.5.3 Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 1

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 1 als starkem Risiko für Hüftfrakturen und Wirbelkörperfrakturen (siehe Kapitel 5.2.5) empfiehlt die Leitliniengruppe ebenfalls, die Therapiegrenze um +1,0 T-Scores bis maximal zu einem T-Score von -2,0 anzuheben.

Eine dänische Registerstudie läßt für Patienten mit einem Diabetes mellitus 1 oder 2 eine ähnliche Therapieeffizienz vermuten wie für Patienten ohne einen Diabetes mellitus (1).

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

11.4.5.4 Risikofaktor Trabecular Bone Score

Optional kann nach Ansicht der Leitliniengruppe auch der Trabecular Bone Score (TBS) in die Abschätzung des Frakturrisikos einbezogen werden. Auf der Basis der Daten aus Kapitel 6.4 kann eine Anhebung der Therapiengrenze um +0,5 T-Score pro 1,75 SD Z-Score bis maximal zu einem T-Score von -2,0 berücksichtigt werden.

11.4.5.5 andere Risikofaktoren

Bei den nachfolgenden Frakturrisikofaktoren empfiehlt die Leitliniengruppe eine Anhebung der DXA-basierten Therapiengrenze in Tabelle 1 um + 0,5 T-Scores bis maximal zu einem T-Score von -2,0.

- Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades (siehe Kapitel 5.1.3)
- Nichtvertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr (hier könnte bei 3 und mehr Frakturen eine höhere Anhebung um +1,0 T-Scores gerechtfertigt sein, so dass als Konsens der Leitliniengruppe als Einzelfallentscheidung hier eine Anhebung um +1,0 T-Scores bei 3 und mehr Frakturen bis maximal -2,0 T-Score in den letzten 10 Jahren erfolgen kann). Nicht berücksichtigt werden sollten hier Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen (siehe Kapitel 5.1.4).
- Hüftfraktur bei Vater oder Mutter (siehe Kapitel 5.1.5)
- Multiple intrinsische Stürze (siehe Kapitel 5.1.6)
- Immobilität (siehe Kapitel 5.1.7)
- Rauchen und/oder COPD und/oder hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide (siehe Kapitel 5.1.9)
- Herzinsuffizienz (siehe Kapitel 5.2.11)
- Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer Einnahme (siehe Kapitel 5.3.6)
- Epilepsie / Antiepileptika (siehe Kapitel 5.2.10)
- Depression / Antidepressiva (siehe Kapitel 5.3.6)
- Zöliakie (siehe Kapitel 5.2.12)
- Rheumatoide Arthritis (siehe Kapitel 5.2.7)
- Spondylitis ankylosans (siehe Kapitel 5.2.8)
- Primärer Hyperparathyreoidismus (siehe Kapitel 5.2.2)

- Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann (siehe Kapitel 5.3.1)
- Aromatasehemmer (siehe Kapitel 5.3.2)
- Wachstumshormonmangel (siehe Kapitel 5.2.3)
- Hyperthyreose oder subklinische Hyperthyreose, sofern persistent (siehe Kapitel 5.2.4)
- Subklinischer Hyperkortisolismus (siehe Kapitel 5.2.1)
- Glitazone (siehe Kapitel 5.3.4)
- hsCRP Erhöhung (siehe Kapitel 6.5)
- Knochenumbaumarker im 4. Quartil als Einzelfallentscheidung (siehe Kapitel 6.6)

Einige Risikofaktoren des Kapitels 5 sind hier nicht aufgeführt, weil sie, wie z.B. das Untergewicht (Kapitel 5.1.10) oder die B II-Magenresektion oder Gastrektomie (Kapitel 5.2.9) nach Einbeziehung der Knochendichte die Prognose der Frakturvorhersage vermutlich nicht wesentlich ändern, oder weil, wie im Falle der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz, auf gesonderte Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften in Bezug auf die therapeutische Relevanz dieser Risikofaktoren verwiesen wird (siehe 11.4.4.6).

Behbbare Risiken sollten nach Ansicht der Leitliniengruppe nur dann berücksichtigt werden, wenn das Risiko aktuell besteht oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet worden ist.

In der Regel empfiehlt die Leitliniengruppe, nicht mehr als zwei Risikofaktoren bei der Anhebung des Schwellenwertes zu berücksichtigen, da die Interaktionen der Risikofaktoren in vielen Fällen nicht ausreichend bekannt sind. Die Anhebung der Therapiegrenze sollte für alle unter 11.4.5.1 bis 11.4.5 genannten Risiken alleine oder in Kombination nur bis zu einem T-Score von maximal -2,0 erfolgen.

Nur für einige der aufgeführten Risikofaktoren gibt es aus Subanalysen von Therapiestudien Hinweise dafür, die vermuten lassen, dass die therapeutische Effizienz der geprüften Medikamente vor allem in Hinblick auf die Reduktion von vertebrale Frakturen die Reduktion des durch die genannten Risikofaktoren erhöhten Frakturrisikoanteils einschließt (Wirbelkörperfrakturen (1-6), nichtvertebrale Frakturen (2), Familienanamnese Frakturen (3), Stürze (1), Nikotin (1,3,7), erhöhter Knochenumbau (7,8)). Eine weitere Arbeit zeigt keine Beeinflussung der vertebrale Frakturreffizienz von Risedronat durch Protonenpumpeninhibitoren (9). Das Frakturrisiko war bei den Patienten mit einer PPI-

Einnahme in dieser Studie aber nicht erhöht. In Bezug auf die anderen genannten Risikofaktoren ist eine Beeinflussung durch eine medikamentöse Therapie möglich, aber nicht sicher, so dass hier nach Ansicht der Leitliniengruppe individuelle Entscheidungen bezüglich der Einbeziehung dieser Faktoren in die therapeutische Entscheidung möglich sind.

In Einzelfällen, bei denen multiple Risikofaktoren vorhanden sind, deren Interaktionen in FRAX bekannt sind, kann das resultierende gesamte relative Risiko dieser multiplen Risikofaktoren nach Ansicht der Leitliniengruppe mittels der FRAX Daten für Major Fractures abgeschätzt werden (D).

Die Verwendung von FRAX erlaubt ebenfalls Aussagen zur 10-Jahresfrakturwahrscheinlichkeit, wenngleich in Bezug auf andere Frakturpunkte und mit weiteren Unterschieden, wie sie in Kap. 7.1 und 7.3 dargelegt sind. Sofern das Risikoprofil des Patienten mit den im FRAX eingestellten Risikofaktoren adäquat abgebildet werden kann, kann das FRAX-basierte Frakturrisiko alternativ vergleichend zu Rate gezogen werden. Hierbei würde ein 30%iges Risiko für radiographische Wirbelkörperfrakturen und proximalen Femurfrakturen nach DVO einem FRAX basierten Risiko von etwa 14% für Major Fractures entsprechen.

(1) Eastell R1, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, Cummings SR, Delmas PD, Palermo L, Mesenbrink P, Cauley JA; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; Sep;94(9):3215-25. doi: 10.1210/jc.2008-2765. Epub 2009 Jun 30. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(2) McClung MR1, Boonen S, Törring O, Roux C, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou CL, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoeck HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2012; Jan;27(1):211-8. doi: 10.1002/jbmr.536. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(3) Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ. Vertebral fracture

risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:536–42. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

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

(5) Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, Calligeros D, Felsenberg D. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:542–9. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(6) Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003; Jan;18(1):18-23 **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(7) Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res.* 2004; May;19(5):764-72. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(8) Delmas PD, Licata AA, Reginster JY, Crans GG, Chen P, Misurski DA, Wagman RB, Mitlak BH. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover. *Bone.* 2006; Aug;39(2):237-43. Epub 2006 Mar 24 **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(9) Roux C1, Goldstein JL, Zhou X, Klemes A, Lindsay R. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int.* 2012; Jan;23(1):277-84. doi: 10.1007/s00198-011-1574-5. Epub 2011 Mar 2. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

11.4.4.6 Risikofaktoren deren Bewertung hier nicht berücksichtigt ist

Bei Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz wird von der Leitliniengruppe eine weiterführende Untersuchung durch Fachspezialisten empfohlen. Für die Empfehlungen zu einer medikamentösen Therapie wird hier auf die aktuellen Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften verwiesen.

11.5. Präparate

11.5.1 Präparate, deren frakturreduzierende Wirkung am besten belegt ist

Gegenstand dieses Kapitel ist die medikamentöse Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Für Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 60. Lebensjahr, Frauen und Männer mit einer schweren Niereninsuffizienz, und Frauen und Männer mit einer sekundären Osteoporose wird auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich die besonderen Formen der Osteoporose bei diesen Personengruppen fallen.

11.5.1.1 Bei postmenopausalen Frauen

Die in Bezug auf eine Frakturdektion bei der postmenopausalen Frau am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen sind nach Ansicht der Leitliniengruppe Alendronat (1-10), Bazedoxifen (11), Denosumab (12-15), Ibandronat (16-22), Östrogene (23-31), Teriparatid (rhPTH 1-34) (32-47), Parathormon (PTH 1-84) (48), Raloxifen (49-61), Risedronat (62-78), Strontiumranelat (79-93), und Zoledronat (94-101).

Für alle genannten Substanzen ist eine Reduktion von Frakturen über 3-5 Jahre nachgewiesen (A). Für einzelne Substanzen gibt es Hinweise für eine frakturreduzierende Wirkung auch über diesen Zeitraum hinaus. Die Studienqualität erlaubt hier nach Ansicht der

Leitliniengruppe aber keine verlässlichen Aussagen zur Langzeiteffektivität der Frakturreduktion.

Die Effizienz der Reduktion vertebraler Frakturen ist bei postmenopausalen Frauen auch im hohen Lebensalter unvermindert (A).

Für Alendronat (A), Bazedoxifen (B für Daten aus einer Subgruppenanalyse), Denosumab (A), Ibandronat (B für Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals), Östrogene (A), Teriparatid (B), Risedronat (A), Strontiumranelat (A) und Zoledronat (A) ist auch eine Reduktion peripherer Frakturen nachgewiesen.

Die nachfolgende Tabelle zur Therapieeffizienz fasst die oben genannten Aspekte für postmenopausale Frauen zusammen:

	Weniger Wirbelkörper- Frakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Teriparatid*	A	B	-
Östrogene*	A	A	A
Strontiumranelat *	A	A	B

Im Anschluss an eine proximale Femurfraktur empfiehlt die Leitliniengruppe, Zoledronat erst ab einem Zeitintervall von 2 Wochen nach der Operation der Femurfraktur zu verabreichen, da erst dann eine signifikante Reduktion der Frakturrate und der Mortalität nachgewiesen ist (97).

***Für einige der oben genannten Präparate bestehen Zulassungsbeschränkungen:**

Östrogene sind zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Außerhalb der Indikation der vasomotorischen Symptome wird eine Therapie mit Östrogenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko nur ausnahmsweise von der Leitliniengruppe zur Frakturprävention empfohlen. Östrogene sind nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einzusetzen (A). Bei nicht hysterektomierten Frauen ist eine Zusatzbehandlung mit einem Gestagen obligatorisch.

Strontiumranelat ist zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

Die insgesamt maximale Therapiedauer mit **Teriparatid** beträgt 24 Monate.

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

Evidenzgrad 1++ SIGN

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

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

41. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

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

(4) Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999; 9(5):461-8. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

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

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

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

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

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

(10) Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in

postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; Jan 23;(1):CD001155.

Evidenzgrad 1++ SIGN

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

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

Evidenzgrad 1++ SIGN

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

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

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

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

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

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

(19) Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 2005; Nov;37(5):651-4. Epub 2005 Aug 25. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(20) Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008; Jan;24(1):237-45. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

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

(22) Miller PD, Recker RR, Harris S, Silverman S, Felsenberg D, Reginster J, Day BM, Barr C, Masanauskaitė D. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporos Int.* 2014;

Jan;25(1):349-57. doi: 10.1007/s00198-013-2518-z. Epub 2013 Oct 18. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

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

(24) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA. 2002; 288:321-33. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(25) Hulley S1, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group.. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. JAMA. 2002; 288:58-66. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(26) Cauley JA, J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA. 2003; 290:1729-38. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(27) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291:1701-1712. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(28) Bagger Yu Z, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Kanis J, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*. 2004; 34:728–735. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(29) Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, Robbins JA, Lewis CE, Beresford SA, Ko MG, Naughton MJ, Satterfield S, Bassford T; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006; Jun;21(6):817-28. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

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

(31) Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; Jul 11;7:CD004143. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(32) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; May 10; 344(19):1434-41. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(33) Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet*. 1997; 350:550-555. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(34) Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance

of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res.* 2001; 16:925-931.

Evidenzgrad 1-SIGN

(35) Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004; Oct 11; 164(18):2024-30. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(36) Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass EV, Krege JH. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum.* 2004; Dec;50(12):4028-34. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(37) Prince R1, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1507-151. Published online on May 2, 2005. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(38) Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; Mar;90(3):1583-7. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(39) Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desai D, Krege JH, Rosen CJ. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc.* 2006; May;54(5):782-9. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(40) Genant H, Siris E, Crans GG, Desai D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone.* 2005; Aug;37(2):170-4. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(41) Delmas PD, Licata AA, Reginster JY, Crans GG, Chen P, Misurski DA, Wagman RB, Mitlak BH. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover. *Bone.* 2006; Aug;39(2):237-43. Epub 2006 Mar 24. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

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

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

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

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

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

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

(48) Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on

vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Mar 6;146(5):326-39. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

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

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

(51) Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1140–1143, **Evidenzgrad 1+ Oxford**

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

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

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

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

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

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

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

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

(60) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006; Jul 13;355(2):125-37. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(61) Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, Zhao Q, Agnusdei D, Cauley JA. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the

Raloxifene Use for the Heart Trial.. J Bone Miner Res. 2008; Jan; 23(1):112-20.

Evidenzgrad 1++ SIGN

(62) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999; Oct 13;282(14):1344-52. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(63) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000; 11(1):83-91. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(64) McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001; Feb 1; 344(5):333-40. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(65) Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, Alsayed N, Isaia G, Davie MW, Chesnut CH 3rd. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. Osteoporos Int. 2002; 13(6):501-5. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(66) Siris ES, Simon JA, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. Osteoporos Int. 2008; May;19(5):681-6. Epub 2007 Oct 30. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(67) Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, Calligeros D, Felsenberg D. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab. 2003; Feb;88(2):542-9. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(68) Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74, Number 2 April 2004 129 – 135.

Evidenzgrad 1+ SIGN

(69) Boonen S, Klemes AB, Zhou X, Lindsay R. Assessment of the relationship between age and the effect of risedronate treatment in women with postmenopausal osteoporosis: a pooled analysis of four studies. *J Am Geriatr Soc.* 2010; Apr;58(4):658-63. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02763.x. Epub 2010 Mar 22. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(70) Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003; Jun;18(6):1051-6. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(71) Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi J, Guyatt G. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4:CD004523. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(72) Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH 3rd. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. *Aging Clin Exp Res.* 2005; Apr;17(2):150-6. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(73) Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int.* 2005; Oct;16(10):1291-8. Epub 2005 Jun 29. **Evidenzgrad 1++ SIGN.**

(74) Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone.* 2003; Feb;32(2):120-6. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(75) Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with

postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 74, Number 2 April 2004; 129 – 135.

Evidenzgrad 1- SIGN

(76) Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004; Dec; 75(6):462-8. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

(77) Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2005; May; 16(5):475-82.

Evidenzgrad 1- SIGN

(78) Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; Jan 23;(1):CD004523, **Evidenzgrad 1++ SIGN.**

(79) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis (SOTI) *N Engl J Med.* 2004; Jan 29; 350(5):459-68. **Evidenzgrad 1++**

(80) Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; May; 90(5):2816-22. Epub 2005 Feb 22. **Evidenzgrad 1++**

(81) Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res.* 2006; Apr; 21(4):536-42. Epub 2006 Apr 5. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(82) Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, Hoszowski K, Varela AR, Fiore C, Brixen K, Reginster JY, Boonen S. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res.* 2006; Jul;21(7):1113-20. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(83) Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, Benhamou CL, Kaufman JM, Reginster JY. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone.* 2010; Apr;46(4):1038-42. doi: 10.1016/j.bone.2009.12.006. Epub 2009 Dec 21. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(84) Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Cannata Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2008; Dec;67(12):1736-8. doi: 10.1136/ard.2008.094516. Epub 2008 Aug 19. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(85) Rolland Y, Van Kan GA, Gillette-Guyonnet S, Roux C, Boonen S, Vellas B. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women. *Bone.* 2011; Feb;48(2):332-8. doi. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(86) Collette J, Bruyère O, Kaufman JM, Lorenc R, Felsenberg D, Spector TD, Diaz-Curiel M, Boonen S, Reginster JY. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporos Int.* 2010; Feb;21(2):233-41. doi: 10.1007/s00198-009-0940-z. Epub 2009 May 13. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(87) Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). *Osteoporos Int.* 2011; Aug;22(8):2347-55. doi: 10.1007/s00198-010-1474-0. Epub 2011 Feb 2. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(88) Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delmas PD, Meunier PJ. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in

postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008; May 31;58(6):1687-1695]. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(89) Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark JD, Collette J, Reginster JY. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009; Oct;20(10):1663-73. doi: 10.1007/s00198-008-0825-6. Epub 2009 Jan 20. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(90) Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone.* 2009; Dec;45(6):1059-64. doi: 10.1016/j.bone.2009.08.004. Epub 2009 Aug 11. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(91) Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; Mar;23(3):1115-22. doi: 10.1007/s00198-011-1847-z. Epub 2011 Nov 29. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(92) O'donnell S, Cranney A, Wells G, Adachi J, Reginster J. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; Oct 18;(4):CD005326. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(93) Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int.* 2005; Oct;16(10):1291-8. Epub 2005 Jun 29. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(94) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; May 3;356(18):1809-22. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

- (95) Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2007; Nov 1;357(18):1799-809. Epub 2007 Sep 17. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (96) Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013; Dec;29(12):1005-14. doi: 10.3109/09513590.2013.813468. Epub 2013 Sep 25. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (97) Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Lavecchia C, Hu H, Boonen S, Mesenbrink P. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2009; Jul;24(7):1308-13. doi: 10.1359/jbmr.090209. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (98) Delmas P, Munoz F, Black D, Cosman F, Boonen S, Watts N, Kendler D, Eriksen E, Mesenbrink P, Eastell R; for the HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009; Sep;24(9):1544-51. doi: 10.1359/jbmr.090310.]. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (99) Boonen S, Eastell R, Su G, Mesenbrink P, Cosman F, Cauley JA, Reid IR, Claessens F, Vanderschueren D, Lyles KW, Black DM. Time-to-onset of antifracture efficacy and year-by-year persistence of effect of zoledronic acid in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2012; Jul;27(7):1487-93. doi: 10.1002/jbmr.1605. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (100) Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, Mesenbrink P, Haentjens P, Lyles KW. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2010; Feb;58(2):292-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02673.x. Epub 2010 Jan 8. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

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

11.5.1.2 Bei Männern ab dem 60. Lebensjahr

Für den Mann sind Alendronat (10 mg tgl.) (B) (1,2), Risedronat (35 mg wöchentlich) (B) (3-5), Strontiumranelat* (C) (6), Zoledronat (A) (7-9), und Teriparatid** (C) (10,11) zur Therapie der Osteoporose zugelassen. In einigen Studien wurde eine Reduktion vertebraler Frakturen gezeigt. Insgesamt ist nach Ansicht der Leitliniengruppe die Evidenz für den Mann in Bezug auf die Effizienz der Frakturdektion geringer als bei der Frau (12).

*Strontiumranelat ist zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit.

**Die insgesamt maximale Therapiedauer mit Teriparatid beträgt 24 Monate.

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

(2) Sawka AM1, Papaioannou A, Adachi JD, Gafni A, Hanley DA, Thabane L. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005; Jul 11;6:39. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

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

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

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

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

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

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

(9) Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P,

Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. N Engl J Med. 2007; Nov 1;357(18):1799-809. Epub 2007 Sep 17. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

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

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

(12) Schwarz P1, Jorgensen NR, Mosekilde L, Vestergaard P. The evidence for efficacy of osteoporosis treatment in men with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of antiresorptive and anabolic treatment in men. J Osteoporos. 2011; 2011:259818. doi: 10.4061/2011/259818. Epub 2011 Jun 24. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

11.5.2 Differentialtherapie

In einer Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit einer schweren Osteoporose war Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosetherapeutika, überwiegend Bisphosphonaten, in Hinblick auf die Reduktion vertebraler Frakturen, nicht aber nichtvertebraler Frakturen, überlegen (1).

Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Risedronat und Teriparatid bezüglich der Verringerung von Rückenschmerzen bei Patienten mit manifester Osteoporose und Z. n. vertebralen Frakturen hatte eine effektivere Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen für Teriparatid als für Risedronat gezeigt (2). Eine effektivere Reduktion des nicht-vertebralen Frakturrisikos ließ sich bei geringer Power nicht nachweisen. Frakturen wurden in dieser Studie rein explorativ erfasst. Ein großer Teil der Patienten in dieser Studie war mit Bisphosphonaten vorbehandelt.

Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass, zusammen mit den erwähnten Studien bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie (siehe Kapitel 11.5.3) eine effektivere Frakturreduktion durch Teriparatid gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten angenommen werden kann (C).

Für intravenöse Bisphosphonate, Strontiumranelat und Denosumab gibt es keine vollpublizierten RCTs im Vergleich zu anderen Therapeutika mit dem primären Endpunkt von Frakturen. Eine Mixed Treatment Comparison-Analyse zeigt eine höhere Effektivität von Denosumab bezüglich der Reduktion vertebraler Frakturen bei Frauen gegenüber den oralen Bisphosphonaten, Strontiumranelat und Raloxifen (3). Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass sich aus dieser Studie und einer vergleichenden Netzwerk-Metaanalyse von Murad et al (4) keine eindeutige Schlussfolgerung ableiten lässt, da sich die zum Vergleich herangezogenen Studien zum Teil sehr deutlich in der Kalzium- und Vitamin D Versorgung unterscheiden und sich der Vergleich mit der FIT-Studie auf eine Anfangsdosis von 5 mg Alendronat täglich bezieht, so dass hier deshalb eine geringere Effektivität vorliegen könnte. Die Therapieeffektivität von Denosumab könnte möglicherweise auch eine Interaktion mit der Höhe des Frakturrisikos aufweisen (5), so dass ein Vergleich ohne Adjustierung für das Frakturrisiko nach Ansicht der Leitliniengruppe schwierig ist.

Die einzelnen Präparate zeigen Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik sowie im Preis. Sie sind auch unterschiedlich gut bezüglich der Wirkung auf verschiedene Frakturarten und der langfristigen Frakturreduktion bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Anwendung belegt. Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten nach Empfehlung der Leitliniengruppe die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die nachgewiesene Wirkungsdauer auch nach Absetzen des Präparates, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden.

Bei sekundären Osteoporoseformen wird auf besondere fachspezifische Aspekte bei der Auswahl der Osteoporosemedikation verwiesen, die in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt sind. Hier wird auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen.

(1) Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide Treatment of Severe Osteoporosis Reduces the Risk of Vertebral Fractures Compared with Standard Care in Routine Clinical Practice. *Calcif Tissue Int.* 2014; Feb;94(2):176-82. doi: 10.1007/s00223-013-9788-5. Epub 2013 Sep 13. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(2) Hadji P1, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Krege JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012; Aug;23(8):2141-50. doi: 10.1007/s00198-011-1856-y. Epub 2011 Dec 13. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(3) Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013; Jan;24(1):209-17. doi: 10.1007/s00198-012-2068-9. Epub 2012 Jul 26. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(4) Murad MH1, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, Abu Elnour NO, Erwin PJ, Hazem A, Puhan MA, Li T, Montori VM. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; Jun;97(6):1871-80. doi: 10.1210/jc.2011-3060. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(5) McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, Lewiecki EM, Lorenc R, Libanati C, Kanis JA. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res.* 2012; Jul;27(7):1480-6. doi: 10.1002/jbmr.1606. **Evidenzgrad 1- SIGN**

11.5.3 Medikamentöse Therapie bei sekundären Osteoporosen

Bei Risikofaktoren, die eine sekundäre Osteoporoseform mitbegründen, sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine fachspezifische Mitbetreuung im Rahmen der diesen Risikofaktoren zugrunde liegenden Erkrankung gewährleistet sein. Dies begründet sich über viele Besonderheiten, die mit der Therapie der jeweiligen Grunderkrankungen sowohl in Bezug auf spezielle Aspekte des Knochenstoffwechsels, als auch in Bezug auf die Grunderkrankung selbst gegeben sind.

Zugelassen zur Therapie einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose sind bei der postmenopausalen Frau Alendronat (10 mg tgl.) , Risedronat (5 mg tgl.), Zoledronat und Teriparatid.

Bei Männern sind Alendronat (10 mg tgl.), Teriparatid und Zoledronat zugelassen.

Teriparatid hat in einer RCT bei einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose vertebrale Frakturen wirksamer verhindert als Alendronat (B für Frauen und Männer) (1,2).

In einer randomisierten offenen direkten Vergleichsstudie wurden die skeletalen Wirkungen einer Behandlung mit Teriparatid 20µg/Tag mit denen von 35 mg Risedronat wöchentlich bei Männern mit einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose über 18 Monate verglichen (3). In dieser Studie, die primär auf die Veränderung der mittels QCT ermittelten Knochenmineraldichte an der LWS ausgelegt war und darüber hinaus Aufschluss über mikrostrukturelle Veränderungen der Knochenarchitektur und der Knochenfestigkeit unter einer antiresorptiven oder osteoanabolen Therapie geben sollte, wurde das Auftreten klinischer Frakturen als Sicherheitsparameter erfasst. Dabei traten in der mit Risedronat behandelten Gruppe bei 10,6% der Patienten insgesamt 11 Frakturen auf, während alle Patienten, die mit Teriparatid behandelt wurden, über die gesamte Studiendauer frakturfrei blieben (p=0,056 in Bezug auf Anzahl Patienten; p <0,001 in Bezug auf die Anzahl Frakturen).

Denosumab ist zugelassen zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer Hormonablation bei Männern mit einem Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko.

In einer RCT traten bei hormonablativ behandelten Männern mit einem Prostatakarzinom unter einer Therapie mit 60 mg Denosumab alle 6 Monate über einen Zeitraum von 3 Jahren weniger Wirbelkörperfrakturen auf (relatives Risiko 0,38; 95% KI 0,19-0,78) (4).

In Bezug auf andere sekundäre Osteoporosen wird auf die gesonderten Therapieempfehlungen der jeweiligen Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften verwiesen. Dies gilt auch bezüglich der Auswahl der unter 11.5.1 genannten Präparate.

(1) Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; Nov15;357(20):2028-39. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(2) Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism.* 2009; 60 (11):3346–3355. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(3) Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Mörnicke R, Papaioannu N, Farahmand P, Minisola S, Martínez G, Nolla JM, Niedhart C, Guañabens N, Nuti R, Martín-Mola E, Thomasius F, Kapetanios G, Peña J, Graeff C, Petto H, Sanz B, Reisinger A, Zysset PK. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res.* 2013; Jun;28(6):1355-68. doi: 10.1002/jbmr.1870. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(4) Smith MR1, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; Aug 20;361(8):745-55. doi: 10.1056/NEJMoa0809003. Epub 2009 Aug 11. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

11.5.4 Anmerkungen zu zusätzlichen Wirkungen und unerwünschten Wirkungen verschiedener Therapeutika

Dieses Kapitel erhebt keinen Anspruch auf eine vollständige Darstellung aller bekannten zusätzlichen oder unerwünschten Wirkungen der in diesem Kapitel aufgelisteten Therapeutika. Hierfür wird u.a. auf die jeweiligen Fachinformationen verwiesen.

11.5.4.1 Mortalität

Für Zoledronat liegen Daten aus einer RCT zur Reduktion der Mortalität bei Gabe nach proximaler Femurfraktur vor (1) (B). Für einige andere Osteoporosetherapeutika ist in Kohortenstudien eine Assoziation mit einer geringeren Mortalität gezeigt worden (2-6) (C).

(1) Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Lavecchia C, Hu H, Boonen S, Mesenbrink P. Antifracture Efficacy and Reduction of Mortality in Relation to Timing of First Dose of Zoledronic Acid After Hip Fracture. *J Bone Miner Res.* 2009; Jul;24(7):1308-13

Evidenzgrad 1- in Bezug auf die Mortalität

(2) Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA. Osteoporosis Medication and Reduced Mortality Risk in Elderly Women and Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; Apr;96(4):1006-14. doi: 10.1210/jc.2010-2730. Epub 2011 Feb 2. **Evidenzgrad 2+ SIGN in Bezug auf die Mortalität**

(3) Beupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, Majumdar SR. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int.* 2011; Mar;22(3):983-91. doi: 10.1007/s00198-010-1411-2. Epub 2010 Nov 4.

Evidenzgrad 2+ SIGN in Bezug auf die Mortalität

(4) Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, March LM, Simpson JM, Cumming RG, Seibel MJ. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteoporos Int.* 2011; Sep;22(9):2551-6. doi: 10.1007/s00198-010-1444-6. Epub 2010 Oct 20. **Evidenzgrad 2+ SIGN in Bezug auf die Mortalität**

(5) Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J, Cummings SR. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. *Am J Med.* 2010; May;123(5):469.e1-7. **Evidenzgrad 2+ SIGN in Bezug auf die Mortalität**

(6) Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(3):1174-1181. **Evidenzgrad 2++ in Bezug auf die Mortalität**

11.5.4.2 Atypische Femurfrakturen unter Bisphosphonattherapie und Denosumab

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter einer Bisphosphonattherapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung einer Osteoporose (1-6) (B). Es handelt sich um eine seltene Nebenwirkung. Auch unter einer Therapie mit Denosumab wurden atypische Femurfrakturen beobachtet (7) (D).

(1) Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, Cauley J, Leung PC, Boonen S, Santora A, de Papp A, Bauer DC. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010; May 13;362(19):1761-71. doi: 10.1056/NEJMoa1001086. Epub 2010 Mar 24. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(2) Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; Dec;95(12):5258-65. doi: 10.1210/jc.2010-1571. Epub 2010 Sep 15.]. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(3) Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res.* 2011; Mar;26(3):553-60. doi: 10.1002/jbmr.233. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(4) Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011; May 5;364(18):1728-37. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(5) Ahlman MA, Rissing MS, Gordon L. Case review: Evolution of bisphosphonate related atypical fracture retrospectively observed with DXA scanning. *J Bone Miner Res.* 2012; Feb;27(2):496-8. doi: 10.1002/jbmr.543. **Evidenzgrad 4b Oxford**

(6) Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, Zhou H, Burchette RJ, Ott SM. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* 2012; Dec;27(12):2544-50. doi: 10.1002/jbmr.1719. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

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

11.5.4.3 Vorhofflimmern unter Bisphosphonattherapie

Unter einer Bisphosphonattherapie wurde eine vermehrte Häufigkeit von Vorhofflimmern beschrieben. Daten hierzu variieren unter den verschiedenen Bisphosphonaten und zwischen den verschiedenen Studien. Eine Kausalität zur Bisphosphonateinnahme konnte in den bisherigen Studien nicht klar belegt werden. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Bisphosphonaten und einer höheren Inzidenz von Vorhofflimmern kann aber nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht sicher ausgeschlossen werden (1-8).

(1) Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009; 32(3):219-28. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(2) Bunch TJ, Anderson JL, May HT, Muhlestein JB, Horne BD, Crandall BG, Weiss JP, Lappé DL, Osborn JS, Day JD. Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009; Mar 15;103(6):824-8. Epub 2009 Jan 24. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(3) Bhuriya R, Singh M, Molnar J, Arora R, Khosla S. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2010; Jul 23;142(3):213-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.041. Epub 2010 Jan 3. Review. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(4) Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of Atrial Fibrillation Associated with Use of Bisphosphonates and Other Drugs Against Osteoporosis: A Cohort Study. *Calcif Tissue Int.* 2010; May;86(5):335-42. doi: 10.1007/s00223-010-9349-0. Epub 2010 Mar 23. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(5) Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E, Hartl F, Mehta D, Papapoulos SE. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract.* 2010; May;64(6):821-6. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02335.x. Epub 2010 Mar 11. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(6) Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM, Bone HG, Liberman UA, Papapoulos S, Wang H, de Papp A, Santora AC. Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Osteoporos Int.* 2012; Jan;23(1):233-45. doi: 10.1007/s00198-011-1546-9. Epub 2011 Mar 3. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(7) Erichsen R, Christiansen CF, Frøslev T, Jacobsen J, Sørensen HT. Intravenous bisphosphonate therapy and atrial fibrillation/flutter risk in cancer patients: a nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2011; Sep 27; 105(7):881-3. doi: 10.1038/bjc.2011.338. Epub 2011 Aug 30. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(8) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; May 3; 356(18):1809-22. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

11.5.4.4. Kiefernekrosen unter einer Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab

Kiefernekrosen unter einer Gabe von Bisphosphonaten und Denosumab scheinen nach Ansicht der Leitliniengruppe bei einer Osteoporose milder zu verlaufen als Kiefernekrosen im Rahmen einer Antiresorptivgabe bei einer Malignomtherapie. Es handelt sich bei einer für eine Osteoporose zugelassenen Therapie um eine mutmaßlich seltene Nebenwirkung (1-18) (C).

Regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen mit geeigneten Präventivmaßnahmen sind nach Ansicht der Leitliniengruppe sinnvoll. Vor Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab ist bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung sinnvoll. Hinsichtlich genereller Empfehlungen zur Prävention und Therapie einer Kiefernekrose bei Patienten, die eine Therapie mit einem Bisphosphonat oder Denosumab bei einer Osteoporose erhalten, wird auf die S3 Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen“ verwiesen (19).

(1) Grbic JT1, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF. Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial Research Group. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139:32–40. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE; CONDOR Collaborative Group, Beadnell S, Craig RG, DeRouen T, Desaranayake A, Gilbert A, Gilbert GH, Goldberg K, Hauley R, Hashimoto M, Holmes J, Latzke B, Leroux B, Lindblad A, Richman J, Safford M, Ship J, Thompson VP, Williams OD, Yin W. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a dental Practice-based Research Network case-control study. *J Dent Res.* 2011; 90:439-444. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(3) Fellows JL1, Rindal DB, Barasch A, Gullion CM, Rush W, Pihlstrom DJ, Richman J; DPBRN Collaborative Group. ONJ in Two Dental Practice-Based Research Network

Regions. *J Dent Res.* 2011; Apr;90(4):433-8. doi: 10.1177/0022034510387795. Epub 2011 Feb 11. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(4) Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry. *JADA.* 2009; 140:61-66. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(5) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65, 415-423. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(6) Lo JC, O’Ryan F, Yang J, Hararah MK, Gonzalez JR, Gordon N, Silver P, Ansfield A, Wang B, Go AS. Oral health considerations in older women receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:916–922. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(7) Lo JC¹, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS. Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68:243–253. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(8) Manfredi M, Merigo E, Guidotti M, Meleti M, Vescovi P. A case series in 25 patients affected with osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40: 277-284. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(9) Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone.* 2008; 42:841-847. **Evidenzgrad 5 Oxford**

(10) Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bre´art J, Diez-Perez A, Felsenberg D, Kaufman JM, Kanis JA, Cooper C. Adverse Reactions and Drug–Drug Interactions in the Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011; 89:91–104. **Evidenzgrad 4 Oxford**

- (11) Cooper C1, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts NB. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int.* 2010; 24:569–577. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (12) Hong JW, Nam W, Cha IH, Chung SW, Choi SH, Kim KM, Kim KJ, Rhee Y, Lim S-K. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporos Int.* 2010; 21:847–853. **Evidenzgrad 4 Oxford**
- (13) Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; Apr;68(4):790-6. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.017. **Evidenzgrad 4 Oxford**
- (14) Palasko, Cartsos, Zavras. BP and time to necrosis development. *Oncologist.* 2009; 1: 1154-1166. **Evidenzgrad 4 Oxford**
- (15) Medizinreport. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Dtsch Arzteblatt.* 2006; 103:3078-3081. **Evidenzgrad 4 Oxford**
- (16) Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Source Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2013; May;24(5):1707-12. doi: 10.1007/s00198-012-2239-8. Epub 2013 Jan 4. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (17) Lapi F, Cipriani F, Caputi AP, Corrao G, Vaccheri A, Sturkenboom MC, Di Bari M, Gregori D, Carle F, Staniscia T, Vestri A, Brandi M, Fusco V, Campisi G, Mazzaglia G. Assessing the risk of osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonate therapy in the secondary prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2013; Feb;24(2):697-705. doi: 10.1007/s00198-012-2013-y. Epub 2012 May 23. **Evidenzgrad 2+SIGN**
- (18) Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with

postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013; Nov;98(11):4483-92. doi: 10.1210/jc.2013-1597. Epub 2013 Aug 26.

Evidenzgrad 2- SIGN

(19) http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf

11.5.4.5 Hypokalzämien

Bei der Anwendung von Denosumab in Osteoporose-Dosierung und bei Bisphosphonaten in Osteoporose-Dosierung sind selten Fälle von schweren Hypokalzämien bei Patienten mit einer Neigung zu Hypokalzämien beschrieben (C). Eine Hypokalzämie ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab eine Kontraindikation (siehe auch Kapitel 11.2).

Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva empfiehlt die Leitliniengruppe, vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtaufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Kalzium und Vitamin D, sicherzustellen (siehe auch Kapitel 11.2.2).

11.5.4.6 Bisphosphonattherapie und Karzinome

Eine unterschiedliche Assoziation von Bisphosphonaten mit nichtskelettalen Tumoren ist in mehreren Studien gezeigt worden. Bei gastrointestinalen Tumoren (Ösophagus und Kolonkarzinom) ist der Zusammenhang zur Bisphosphonattherapie inkonsistent, so dass hier nach Ansicht der Leitliniengruppe kein sicherer Zusammenhang belegt ist (1-5). Konsistent zeigen nach Ansicht der Leitliniengruppe Fall-Kontroll Studien eine Assoziation einer Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten mit einer geringeren Prävalenz von sowohl Östrogenrezeptor-positiven als auch -negativen Mammakarzinomen (6-8) (C).

- (1) Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA*. 2010; Aug 11; 304(6):657-63. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (2) Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ*. 2010; Sep 1;341:c4444. doi: 10.1136/bmj.c4444. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (3) Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB. Use of Bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011; Mar 20; 29(9):1146-50. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7485. Epub 2011 Feb 14. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (4) Abrahamsen B, Pazianas M, Eiken P, Russell RG, Eastell R. Esophageal and gastric cancer incidence and mortality in alendronate users. *J Bone Miner Res*. 2012; Mar; 27(3):679-86. doi: 10.1002/jbmr.1481. **Evidenzgrad 2bOxford**
- (5) Sun K, Liu JM, Sun HX, Lu N, Ning G. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*. 2013; Jan;24(1):279-86. doi: 10.1007/s00198-012-2158-8. Epub 2012 Oct 6. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (6) Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2010; Mar 2; 102(5):799-802. Epub 2010 Feb 16. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (7) Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; Aug 1;28(22):3577-81. Epub 2010 Jun 21. **Evidenzgrad 2-SIGN**
- (8) Monsees GM, Malone KE, Tang MT, Newcomb PA, Li CI. Bisphosphonate use after estrogen receptor-positive breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011; Dec 7;103(23):1752-60. Epub 2011 Oct 21. **Evidenzgrad 2- SIGN**

11.5.4 .7 Endoprothesen

In einer epidemiologischen retrospektiven Kohortenstudie unter Verwendung der United Kingdom's General Practice Research Database war eine Einnahme von Bisphosphonaten bei Patienten mit einer Knie- oder Hüftprothese mit einer fast 2-fach längeren Überlebensrate der Prothese als bei Patienten ohne eine Bisphosphonateinnahme assoziiert (B) (1). Bisphosphonate sind nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht kontraindiziert oder zu pausieren aufgrund einer TEP. Umgekehrt leitet die Leitliniengruppe aus dieser Studie keine Empfehlung zum Einsatz von Bisphosphonaten bei Implantationen einer Endoprothese ab.

(1) Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, Murray D, Carr A, Cooper C, Arden NK. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study BMJ. 2011; 343 doi: 10.1136/bmj.d7222 (Published 6 December 2011). **Evidenzgrad 2- SIGN**

10.5.4.8 Vaskuläre Nebenwirkungen unter Raloxifen und Bazedoxifen (SERM-Therapie) / Mammakarzinome

Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und Retina-Venenthrombosen ist bei Raloxifen und Bazedoxifen erhöht. Es handelt sich um eine gelegentliche Nebenwirkung (1-4).

In einer Studie mit postmenopausalen Frauen mit manifester koronarer Herzerkrankung (KHK) oder dokumentierten Risikofaktoren für eine KHK zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität oder die Schlaganfall-assoziierte Mortalität, aber Raloxifen war mit einem erhöhten Risiko für tödliche apoplektische Insulte assoziiert (Hazard ratio 1,49; 95 % KI 1-2,24, absolute Risikoerhöhung 0,7/1000 Frauenjahre) (5).

Raloxifen (relatives Risiko 0,44 (95% KI 0,27-0,7) reduziert das Risiko eines invasiven Mammakarzinoms verglichen mit Plazebo. Raloxifen reduziert das Risiko Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome, nicht aber Östrogenrezeptor-negativer Mammakarzinome (6-8).

- (1) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008; Dec;23(12):1923-34. doi: 10.1359/jbmr.080710. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (2) Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, Cummings S; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol.* 2004; Oct;104(4):837-44. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (3) Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008; Feb;99(2):338-42. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (4) de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, Codreanu C, Kelepouris N, Brown JP. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011; Feb;22(2):567-76. doi: 10.1007/s00198-010-1302-6. Epub 2010 Jun 10. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (5) Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM, Rejnmark L, Mosekilde L. Stroke in relation to use of raloxifene and other drugs against osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011; Apr;22(4):1037-45. doi: 10.1007/s00198-010-1276-4. Epub 2010 May 7. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (6) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006; Jul 13; 355(2):125-37. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (7) Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J, Cummings SR. Effect of raloxifene on all-cause mortality. *Am J Med.* 2010; May;123(5):469.e1-7. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(8) Nelson HD, Fu R, Griffin JC, Nygren P, Smith ME, Humphrey L. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med.* 2009; Nov 17;151(10):703-15, W-226-35. doi: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00147. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

10.5.9 unerwünschte Wirkungen von Strontiumranelat

In einer gepoolten Analyse randomisierter plazebokontrollierter Studien an postmenopausalen Patientinnen wurde im Vergleich zu Plazebo eine signifikant höhere Anzahl an Myokardinfarkten beobachtet (1,7% versus 1,1%) mit einem relativen Risiko von 1,6 (95% KI 1,07- 2,38) (1).

In Phase III Studien betrug die über 5 Jahre beobachtete jährliche Inzidenz venöser Thromboembolien etwa 0,7% mit einem relativen Risiko von 1,4 (95% KI 1,0-2,0) im Vergleich zu Plazebo (2).

Bei der Anwendung von Strontiumranelat wurden sehr selten lebensbedrohende Hautreaktionen wie das Steven Johnson Syndrom, die toxische epidermale Nekrolyse und DRESS berichtet.

(1) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000560/WC500147168.pdf

(2) Fachinformation Strontiumranelat Stand Juni 2013

11.5.5. Kombinationstherapien

Es gibt mehrere Studien, die bei postmenopausalen Frauen einen vermehrten Zuwachs der Knochendichte bei einer Kombination aus zwei antiresorptiven Substanzen im Vergleich zu den Veränderungen der Knochendichte bei einer Einzeltherapie berichten. So führt z. B. eine

Kombinationstherapie aus Teriparatid und Denosumab über 12 Monate zu höheren Anstiegen der Knochendichte als die Einzeltherapien (1).

Rückschlüsse auf Frakturdaten lassen sich mangels Frakturdaten und der problematischen Assoziation von Frakturdektion und Knochendichteveränderungen nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht ziehen. Eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie kann deshalb von der Leitliniengruppe nicht ausgesprochen werden (D).

Eine Ausnahme mag nach Ansicht der Leitliniengruppe eine niedrig dosierte Hormontherapie wegen postmenopausaler Beschwerden sein, von der auszugehen ist, dass sie keine volle Wirksamkeit auf den Knochenstoffwechsel hat. In diesem Fall hält die Leitliniengruppe eine Kombination mit einem spezifischen Osteoporosepräparat für vertretbar (D).

Bei postmenopausalen Frauen, die primär wegen vasomotorischer Symptome mit Östrogenen therapiert werden, ist mit Ausnahme sehr niedrig dosierter Präparate nach Ansicht der Leitliniengruppe in der Regel keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie erforderlich (D). Wird aufgrund postmenopausaler Beschwerden Tibolon eingenommen, so ist auch hiervon ein Schutz vor Frakturen zu erwarten (2) (A).

(1) Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial. *Lancet*. 2013; Jul 6;382(9886):50-6. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9. Epub 2013 May 15. **1++ SIGN für Knochendichte**

(2) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol- Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; Aug 14;359(7):697-708. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

11.6 Behandlung von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen

11.6.1 Konservative Therapie bei akuten stabilen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen

Nach niedrigtraumatischen stabilen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe schnellstmöglich eine Mobilisierung zur Vermeidung von Folgekomplikationen der Immobilität (Pneumonien, Thromboembolien, funktionelle Verluste) erfolgen (1-5) (D).

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

Es existieren nach Ansicht der Leitliniengruppe keine qualitativ hochwertigen Studien zur Wirksamkeit bei Patienten mit Osteoporose (D).

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

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

Ggf. sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Versorgung mit einer Wirbelsäulenaufrichtenden Orthese erfolgen (15).

Bei ambulant trotz Ausnutzung aller Möglichkeiten nicht beherrschbaren Problemen wie Schmerzen oder Funktionsbeeinträchtigungen kann nach Ansicht der Leitliniengruppe eine stationäre Behandlung erforderlich werden (D).

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

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

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

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

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

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

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

- (8) Vestergaard P1, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med.* 2006; Jul;260(1):76-87. **Evidenzgrad 3 SIGN**
- (9) Solomon DH1, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med.* 2010; Dec 13;170(22):1968-76. doi: 10.1001/archinternmed.2010.391. **Evidenzgrad 3 SIGN**
- (10) Solomon DH1, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, Schneeweiss S. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med.* 2010; Dec 13;170(22):1979-86. doi: 10.1001/archinternmed.2010.450. **Evidenzgrad 3 SIGN**
- (11) Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legre V, Lafforgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int.* 2006; Nov;17(11):1659-65. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (12) Gangij V, Appelboom T. Analgesic Effect of Intravenous Pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol.* 1999; 18: 266-267. **Evidenzgrad 3 SIGN**
- (13) Nevitt-MC, Chen-P, Dore-RK, Reginster-JY, Kiel-DP, Zanchetta-JR, Glass-EV, Krege-JH. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 273-280. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (14) Papadokostakis-G, Katonis-P, Damilakis-J, Hadjipavlou-A. Does raloxifene treatment influence back pain and disability among postmenopausal women with osteoporosis. *Eur Spine J.* 2005; 14: 977-981. **Evidenzgrad 1++ SIGN**
- (15) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004; Mar; 83(3):177-86. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

11.6.2 Rehabilitation, Selbsthilfegruppen

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

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

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

Evidenzgrad 1++ SIGN

(2) Crotty M1, Unroe K, Cameron ID, Miller M, Ramirez G, Couzner L. Rehabilitation interventions for improving physical and psychosocial functioning after hip fracture in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; Jan 20;(1):CD007624. doi: 10.1002/14651858.CD007624.pub3. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(3) Handoll HH1, Cameron ID, Mak JC, Finnegan TP. Multidisciplinary rehabilitation for older people with hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; Oct 7;(4):CD007125. doi: 10.1002/14651858.CD007125.pub2. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(4) Singh NA, Quine S, Clemson LM, Williams EJ, Williamson DA, Stavrinou TM, Grady JN, Perry TJ, Lloyd BD, Smith EU, Singh MA. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; Jan;13(1):24-30. doi: 10.1016/j.jamda.2011.08.005. Epub 2011 Sep 22. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

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

(6) Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2003 Sep;14(9):773-9. **Evidenzgrad 3 SIGN**

11.6.3 Kyphoplastie und Vertebroplastie

Offene Beobachtungsstudien und randomisierte unverblindete Studien zeigen konsistent eine in den ersten 3-24 Monaten klinisch relevante zusätzliche schmerzlindernde Wirkung von Kyphoplastien (1-5) und Vertebroplastien (1,5-8) bei Patienten mit frischeren Wirbelkörperfrakturen mit einem Ausgangsschmerzgrad VAS > 5, bei denen eine konservative Schmerztherapie alleine keine ausreichende Linderung erbracht hat (B). Es bleibt unklar, welcher Anteil einer Plazebowirkung zukommt, da zwei randomisierte kontrollierte verblindete Studien zur Vertebroplastie keine schmerzlindernde Wirkung gegenüber einer Scheinoperation gezeigt hatten und eine Facetteninfiltration im Vergleich zur Schein-Operation eine deutliche Analgesie herbeiführt (9) (B). In der FREE-Studie wiesen die Patienten im 4. Quartil der Korrektur des Kyphosewinkels eine größere Zunahme des PCS-Scores des SF36 auf im Vergleich zu den Patienten im 1. Quartil der Korrektur des Kyphosewinkels (10).

Metaanalysen nichtrandomisierter Vergleichsstudien und eine randomisierte, unverblindete Vergleichsstudie zwischen einer Kyphoplastie und einer Vertebroplastie zeigen keinen konsistenten Unterschied in der analgetischen Effektstärke beider Methoden (11-17) (B).

Langzeitergebnisse bezüglich der Risiken und des Nutzens dieser Verfahren liegen nur unzureichend vor. Insbesondere ist die Datenlage zu einer erhöhten Folgefrakturrate nach Kypho-/ Vertebroplastie nach Ansicht der Leitliniengruppe inkonsistent (C) (18-22).

Beide Methoden haben Komplikationen. Eine Studie zur Vertebroplastie hatte in Nachuntersuchungen mit Thorax-CT eine 26%ige Rate von asymptomatischen pulmonalen

Zementembolien sowie 72% Leckage, bei Verwendung dünnflüssigen Zementes, gezeigt (23).

Die Indikation und Effektstärke der Kypho- und Vertebroplastie bleibt nach Ansicht der Leitliniengruppe im Einzelfall unklar.

In Registerstudien ist eine geringere Mortalität von Patienten mit einer vertebrealen Augmentation im Vergleich zu einer konservativen Therapie gezeigt worden (24,25). Dies läßt nach Ansicht der Leitliniengruppe aber aufgrund der Möglichkeit eines Selektionsbias (26) keine sichere Aussage zu.

Zentren, die die Verfahren der Kyphoplastie oder Vertebroplastie anwenden, sollten diese nach Meinung der Leitliniengruppe nur in Erwägung ziehen 1. bei einem Schmerzscore (VAS) von > 5; 2. nach einem erfolglosen, intensiven, dokumentierten konservativen Therapieversuch, 3. nach Berücksichtigung anderer Schmerzursachen und 4. nach dokumentierter interdisziplinärer Einzelfalldiskussion.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(10) Van Meirhaeghe J, Bastian L, Boonen S, Ranstam J, Tillman JB, Wardlaw D; on behalf of the FREE investigators. A randomized trial of balloon kyphoplasty and non-surgical management for treating acute vertebral compression fractures: vertebral body kyphosis correction and surgical parameters. *Spine.* 2013; 38 (12): 971-983, DOI 10.

1097/BRS.0b013e31828e8e22. Spine (Phila Pa 1976). 2013 Mar 5. [Epub ahead of print].

Evidenzgrad 1+ SIGN

(11) Liu J1, Li X, Tang D, Cui X, Li X, Yao M, Yu P, Qian X, Wang Y, Jiang H. Comparing pain reduction following vertebroplasty and conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pain Physician. 2013; Sep-Oct;16(5):455-64. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(12) Xing D1, Ma JX, Ma XL, Wang J, Xu WG, Chen Y, Song DH. A meta-analysis of balloon kyphoplasty compared to percutaneous vertebroplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures. J Clin Neurosci. 2013; Jun;20(6):795-803. doi: 10.1016/j.jocn.2012.05.038. Epub 2013 Feb 18. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(13) Ma XL1, Xing D, Ma JX, Xu WG, Wang J, Chen Y. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty in treating osteoporotic vertebral compression fracture: grading the evidence through a systematic review and meta-analysis. Eur Spine J. 2012; Sep;21(9):1844-59. Epub 2012 Jul 26. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(14) Gill JB1, Kuper M, Chin PC, Zhang Y, Schutt R Jr. Comparing pain reduction following kyphoplasty and vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures. Pain Physician. 2007; Jul;10(4):583-90. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(15) Papanastassiou ID1, Phillips FM, Van Meirhaeghe J, Berenson JR, Andersson GB, Chung G, Small BJ, Aghayev K, Vrionis FD. Comparing effects of kyphoplasty, vertebroplasty, and non-surgical management in a systematic review of randomized and non-randomized controlled studies. Eur Spine J. 2012; Sep;21(9):1826-43. Epub 2012 Apr 29. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(16) Eck JC1, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. Spine J. 2008; May-Jun;8(3):488-97. Epub 2007 May 29. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(17) Liu JT, Liao WJ, Tan WC, Lee JK, Liu CH, Chen YH, Lin TB. Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a

prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos Int.* 2010; 21:359–64.

Evidenzgrad 1+ SIGN

(18) Grafe IA, Da Fonseca K, Hillmeier J, Meeder PJ, Libicher M, Noldge G, Bardenheuer H, Pyerin W, Basler L, Weiss C, Taylor RS, Nawroth P, Kasperk C. Reduction of pain and fracture incidence after kyphoplasty: 1-year outcomes of a prospective controlled trial of patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; Dec;16(12):2005-12. Epub 2005 Aug 3.

Evidenzgrad 2- SIGN

(19) Mudano AS, Bian J, Cope JU, Curtis JR, Gross TP, Allison JJ, Kim Y, Briggs D, Melton ME, Xi J, Saag KG. Vertebroplasty and kyphoplasty are associated with an increased risk of secondary vertebral compression fractures: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2009; May;20(5):819-26. doi: 10.1007/s00198-008-0745-5. Epub 2008 Sep 17.

Evidenzgrad 2- SIGN

(20) Zou J, Mei X, Zhu X, Shi Q, Yang H. The long-term incidence of subsequent vertebral body fracture after vertebral augmentation therapy: a systemic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2012; Jul;15(4):E515-22.

Evidenzgrad 1- SIGN

(21) Blasco JI, Martinez-Ferrer A, Macho J, San Roman L, Pomés J, Carrasco J, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow-up, controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2012; May;27(5):1159-66. doi: 10.1002/jbmr.1564.

Evidenzgrad 1+SIGN

(22) Martinez-Ferrer A1, Blasco J, Carrasco JL, Macho JM, Román LS, López A, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Risk factors for the development of vertebral fractures after percutaneous vertebroplasty. *J Bone Miner Res.* 2013; Aug;28(8):1821-9. doi: 10.1002/jbmr.1899.

Evidenzgrad 2b Oxford

(23) Venmans A, Klazen CA, Lohle PN, van Rooij WJ, Verhaar HJ, de Vries J, Mali WP. Percutaneous vertebroplasty and pulmonary cement embolism: results from VERTOS II. *Am J Neuroradiol.* 2010; Sep;31(8):1451-3. doi: 10.3174/ajnr.A2127. Epub 2010 May 20.

Evidenzgrad 1+ SIGN

(24) Edidin AA1, Ong KL, Lau E, Kurtz SM. Mortality risk for operated and nonoperated vertebral fracture patients in the medicare population. *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1617-26. doi: 10.1002/jbmr.353. **Evidenzgrad 3 SIGN**

(25) Edidin AA1, Ong KL, Lau E, Kurtz SM. Life expectancy following diagnosis of a vertebral compression fracture. *Osteoporos Int.* 2013; Feb;24(2):451-8. doi: 10.1007/s00198-012-1965-2. Epub 2012 Mar 16. **Evidenzgrad 3 SIGN**

(26) McCullough BJ1, Comstock BA, Deyo RA, Kreuter W, Jarvik JG. Major medical outcomes with spinal augmentation vs conservative therapy. *JAMA Intern Med.* 2013; Sep 9;173(16):1514-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8725. **Evidenzgrad 3 SIGN**

12. Kontrollen

Kontrollen sollten nach Ansicht der Leitliniengruppe bei allen Personen erfolgen, bei denen eine Basisdiagnostik empfohlen wird (siehe Kapitel 9), d.h. bei Vorliegen oder dem Verdacht auf eine manifeste Osteoporose, bei niedrigtraumatischen Frakturen, bei Krankheiten, bei denen die Evaluation des Frakturrisikos unmittelbare therapeutische Konsequenzen haben kann und bei Personen mit einem erhöhten Frakturrisiko, wie in Kapitel 9 beschrieben.

Die Intervalle sollten sich nach Meinung der Leitliniengruppe nach den bestehenden bzw. neu aufgetretenen Beschwerden, vorhandenen Risiken, Komorbiditäten sowie dem Ergebnis der früheren Untersuchung/en richten.

Nach Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sollte anfänglich nach jeweils 3-6 Monaten eine klinische Kontrolle erfolgen.

Zur Reevaluation der Zeitdauer der spezifischen medikamentösen Therapie wird auf Kapitel 12, Therapiedauer, verwiesen.

Deutliche Änderungen des Frakturrisikos wie z. B. Frakturen oder die Aufnahme einer oralen Glukokortikoidtherapie sollten nach Ansicht der Leitliniengruppe akut zu einer Überprüfung des Gesamtfrakturrisikos und der damit möglicherweise verbundenen therapeutischen Implikationen Anlass geben (D).

Aufgabe der Kontrollen ist eine Überprüfung des klinischen Frakturrisikos in Abhängigkeit vom Ergebnis der vorausgegangenen Untersuchung, dem Auftreten neuer Risikofaktoren, Kontraindikationen in Bezug auf die Basistherapie und/oder die spezifische medikamentöse Therapie und der Änderung der klinischen Gesamtsituation.

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

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

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

Bei allen Personen mit Auffälligkeiten im Basislabor oder bei einem begründeten Verdacht auf Änderungen im Basislabor sollten im Kontext der initialen weiterführenden Diagnostik

und Therapie dieser Auffälligkeiten entsprechende und geeignete Laborkontrollen und ggf. weitere diagnostische und/oder therapeutischen Maßnahmen erfolgen (D).

Der Zeitpunkt einer Wiederholungsmessung der DXA-Knochendichte sollte sich bei Patienten ohne eine spezifische Osteoporose-Therapie nach Ansicht der Leitliniengruppe an dem Messwert der Vormessung orientieren (4-7) (C). Wenn kein schneller Knochendichteverlust aufgrund einer veränderten klinischen Gesamtsituation zu vermuten ist, gelten die im folgenden Absatz ausgesprochenen Empfehlungen zum Abstand von Knochendichtekontrollen. Im Falle von zu erwartenden, rapiden Knochendichteverlusten sollten dem individuellen Risikoprofil des Patienten angepasste Knochendichtekontrollen vorgenommen werden (D).

Der Zeitabstand von DXA-Wiederholungsmessungen ohne Therapie ist nach Ansicht der Leitliniengruppe davon abhängig, welche Änderung des T-Scores therapierelevant wäre (vgl Kapitel 11.4).

In der SOF-Studie betrug die mittlere Zeitspanne bis zum Erreichen einer spezifischen Therapieindikation nach Adjustierung, in der 10% der teilnehmenden Frauen einen T-Score von $< -2,5$ am Schenkelhals oder Gesamtfemur erreichten, bei den Frauen mit einem Ausgangs T-Score von $-1,0$ oder höher 16,8 Jahre, bei den Frauen mit einem Ausgangs T-Score von $-1,5$ bis $-2,0$ 4,7 Jahre und bei einem Ausgangs T-Score von $-2,0$ bis $-2,5$ 1,1 Jahre (4).

In der Dubbo-Studie wurde die mittlere Zeitspanne, in der 10% der teilnehmenden Frauen entweder einen T-Score von $< -2,5$ am Schenkelhals erreichten oder eine osteoporotische Fraktur erlitten, bei einer 80-jährigen Frau mit einem Ausgangs T-Score von $-2,2$ auf 1,9 Jahre geschätzt (90% KI 1,5-2,0). Bei einer 60-jährigen Frau mit einem Ausgangs T-Score von $-2,2$ wurde die Zeitspanne auf 3,0 Jahre geschätzt (90% KI 2,8-3,8). Bei einem 80-jährigen Mann mit einem Ausgangs T-Score von $-2,2$ wurde das Intervall auf 2,0 Jahre (1,6-2,4) geschätzt, bei einem 60-jährigen Mann mit einem Ausgangs T-Score von $-2,2$ auf 8,4 Jahre (6,9-10,5). Bei einem Ausgangs T-Score von $-1,5$ betragen die geschätzten Zeitintervalle für eine 60-jährige Frau 4,3 Jahre (3,4 – 4,8), für eine 80-jährige Frau 2,1 Jahre (1,9-2,3), für einen 60-jährigen Mann 9,3 Jahre (7,9-11,5) und für einen 80-jährigen Mann 2,2 Jahre (1,9-2,6).

Diese Schätzungen sind nur bedingt auf das zur Abschätzung eines hohen Frakturrisikos verwendete DVO-Modell 2009 übertragbar. In Analogie zu den oben genannten Schätzwerten empfiehlt die Leitliniengruppe, dass eine erneute Messung bereits nach 12 Monaten erfolgen sollte, wenn ein Absinken des T-Scores um 0,5 T-Scores therapierelevant ist. Wenn eine Änderung von 1,0 T-Scores therapierelevant ist, sollte eine erneute Messung in der Regel nicht vor Ablauf von 2 Jahren erfolgen und sollte an das individuelle Risikoprofil adaptiert werden.

Bei T-Werten $> -1,0$ sind nach Ansicht der Leitliniengruppe in der Regel Messintervalle > 5 Jahre ausreichend.

Wie bereits oben erwähnt, können bei Konstellationen wie z. B. einer Glukokortikoidtherapie oder vergleichbaren Situationen eines raschen Knochendichteverlusts nach Ansicht der Leitliniengruppe Kontrollen der Knochendichtemessungen auch in kürzeren Zeitabständen gerechtfertigt sein.

Bei den Patienten ist nach Beginn einer spezifischen Osteoporosetherapie ein genereller Zusatznutzen für eine routinemäßige Kontrolle der Knochendichte nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht belegt (D). Zur Abschätzung des medikamentösen Therapieerfolgs sind Knochendichtemessungen nur bedingt tauglich (B) (8-10). Ein Nichtanstieg der Knochendichte unter einer antiresorptiven Medikation ist vor allem für die oralen Bisphosphonate und die SERMS kein Hinweis für eine verminderte frakturreduzierende Wirkung (B).

Umgekehrt ist nach Ansicht der Leitliniengruppe, auch bei einer Zunahme der Knochendichte im Verlauf, der Ausgangswert der Knochendichte vor Therapiebeginn für die weitere Abschätzung des Frakturrisikos mit zu berücksichtigen.

Auch aus dem Anstieg der Knochendichte an der LWS kann nur bedingt (B), aus den Veränderungen der Knochendichte am Femur gar nicht (B) auf die frakturreduzierende Wirkung von Teriparatid (rhPTH 1-34) zurückgeschlossen werden (14,15). Lediglich unter Strontiumranelat und Denosumab korrelieren die Knochendichteänderungen am Femur besser mit der frakturreduzierenden Wirkung (B) (16-18).

Bei klinischen Hinweisen für eine Erkrankungsprogression, z.B. neu aufgetretenen osteoporotischen Frakturen, ist nach Ansicht der Leitliniengruppe eine sofortige Reevaluation durch geeignete Methoden (z. B. DXA, Labor, Röntgen) indiziert (D). Auch die Therapieadhärenz sollte überprüft werden (D).

Es gibt keine evaluierten Kriterien für ein medikamentöses Therapieversagen. Ein Therapieversagen – mit der Konsequenz der Prüfung der Gründe (z. B. schlechte Adhärenz oder Resorption, Änderung der Risikokonstellation) und ggf. der Umstellung auf eine andere Medikation ist aber nach Ansicht der Leitliniengruppe zu erwägen:

wenn es unter einer Therapie mit Bisphosphonaten, Strontiumranelat, Denosumab oder Raloxifen zu einem deutlichen Abfall der Knochendichte ($\geq 5\%$) kommt (D).

wenn unter einer Therapie zwei oder mehr osteoporotische Frakturen innerhalb von 3 Jahren auftreten (D).

Biochemische Parameter des Knochenumbaus geben unter Studienbedingungen prognostische Hinweise für das Ausmaß der fraktur-reduzierenden Wirkung einer antiresorptiven Medikation (18-27) (B). Die Datenlage zur Änderung des individuellen Frakturrisikos in Abhängigkeit von der Änderung der Umbaumarker ist aber nach Einschätzung der Leitliniengruppe zu unsicher für einen Einsatz im Praxisalltag (D). Dieses ist unter anderem auch durch tageszeitliche und nahrungsabhängige Messschwankungen und z. T. noch deutliche Interassayvariabilitäten begründet.

Der Nutzen eines Therapiewechsels ohne Hinweis auf ein Therapieversagen ist nach Ansicht der Leitliniengruppe in Bezug auf eine Reduktion der Frakturrate nicht belegt.

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

(2) Krege JH1, Siminoski K, Adachi JD, Misurski DA, Chen P. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with

osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006; 17(3):379-86. Epub 2005 Nov 22. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

(4) Gourlay ML1, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui LY, Ransohoff DF, Cauley JA, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med.* 2012; Jan 19;366(3):225-33. doi: 10.1056/NEJMoa1107142. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(5) Berry SD, Samelson EJ, Pencina MJ, McLean RR, Cupples LA, Broe KE, Kiel DP. Repeat bone mineral density screening and prediction of hip and major osteoporotic fracture. *JAMA.* 2013; Sep 25;310(12):1256-62. doi: 10.1001/jama.2013.277817. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(6) Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Timing of Repeat Bone Mineral Density Measurements: Development of an Absolute Risk-Based Prognostic Model. *J Bone Miner Res.* 2009; Nov;24(11):1800-7. doi: 10.1359/jbmr.090514. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(7) Hillier TA, Stone KL, Bauer DC, Rizzo JH, Pedula KL, Cauley JA, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. Evaluating the value of repeat bone mineral density measurement and prediction of fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007; Jan 22;167(2):155-60. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(8) Sebban AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. *Clin Ther.* 2008; Mar; 30(3):443-52. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(9) Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone.* 2004; Apr;34(4):599-604. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(10) Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, Van Staa TP, Adachi JD. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom.* 2004; Fall;7(3):255-61. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(11) Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002; Mar; 112(4):281-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(12) Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, Blackwell T, Eckert S, Black D. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry. Misleading changes and regression to the mean. *JAMA.* 2000; 283:1318-1321. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(13) Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res.* 2002; 17:1–10. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(14) Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA, Sebba A, Chen P, Wong M, Krohn K. Vertebral Fracture Risk is Reduced in Women Who Lose Femoral Neck Bone Mineral Density with Teriparatide Treatment. *J Bone Miner Res.* 2009; Jun; 24(6):1125-31. doi:10.1359/jbmr.081256. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(15) Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in Lumbar Spine BMD and Vertebral Fracture Risk Reduction in Teriparatide-Treated Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006; Nov; (11):1785-90. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(16) Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P, Brixen K, Devogelaer JP, Diaz-Curiel M, Albanese C, Kaufman JM, Pors-Nielsen S, Reginster JY. Relation between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; Aug;92 (8):3076-81. Epub 2007 Jun 12. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

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

Evidenzgrad 1++ SIGN in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen, Evidenzgrad 1+ in Bezug auf proximale Femurfrakturen und nichtvertebrale Frakturen

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

(19) Bell KJ, Hayen A, Irwig L, Hochberg MC, Ensrud KE, Cummings S, Bauer DC. The potential value of monitoring bone turnover markers among women on alendronate. *J Bone Miner Res.* 2012; Jan;27(1):195-201. doi: 10.1002/jbmr.525. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(20) Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship Between Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and BMD to Predict Vertebral Fracture Risk. *J Bone Miner Res.* 2004; Mar; 19(3):394-401. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(21) Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001; 12:922-930. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(22) Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003; Jun; 18(6):1051-6. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(23) Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004; Aug; 19(8):1250-8. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(24) Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: Relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1662-9. doi: 10.1002/jbmr.342.

Evidenzgrad 1+ SIGN

(25) Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, Henrotin Y, Bruyere O, Agnusdei D, Collette J. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone.* 2004; Feb;34(2):344-51. **Evidenzgrad 2b**

Oxford

(26) Collette J, Bruyère O, Kaufman JM, Lorenc R, Felsenberg D, Spector TD, Diaz-Curiel M, Boonen S, Reginster JY. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporos Int.* 2010; Feb;21(2):233-41. doi: 10.1007/s00198-009-0940-z. Epub 2009 May 13. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(27) Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, Grauer A, Cahall D, Watts NB. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; Apr;92(4):1296-304. **Evidenzgrad 2b Oxford**

13. Therapiedauer

Prinzipiell sollte die Basistherapie nach Ansicht der Leitliniengruppe so lange erfolgen, wie ein hohes Frakturrisiko besteht (D).

Die Erhöhung des Frakturrisikos durch einen der in Kapitel 5 aufgelisteten Risikofaktoren ist nach dem Wegfall des Risikofaktors innerhalb von ein bis zwei Jahren vermutlich reversibel

(A-D). Durch den Wegfall eines oder mehrerer Risikofaktoren kann es deshalb je nach Ausmaß des dadurch bedingten Risikos vermutlich zu einer mäßigen bis starken Reduktion des Frakturrisikos kommen (z.B. Beendigung des Rauchens, Sturzfreiheit, Besserung der Mobilität, Beendigung einer Therapie mit Antiepileptika, operative Sanierung eines primären Hyperparathyreoidismus, operative Sanierung eines subklinischen Hyperkortisolismus, Beendigung einer hormonablativen Therapie, Beendigung einer oralen Glukokortikoidtherapie, Beendigung einer Aromatasehemmertherapie) (D). Für die einzelnen in Kapitel 5 aufgelisteten Risikofaktoren ist das unterschiedlich gut belegt (siehe die Kapitel 5.1. bis 5.3).

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit einer Osteoporose liegt dagegen eine chronische Erkrankung mit einem dauerhaft erhöhten Frakturrisiko vor.

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

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

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

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

Eine Post hoc Auswertung der wenigen verfügbaren randomisierten Langzeitstudien hat in einer Untergruppe von länger als 5 Jahre mit Alendronsäure behandelten Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte am Femurhals und ohne vertebrale Frakturen eine Reduktion des Risikos für nichtvertebrale Frakturen im Vergleich zu einer Therapiepause gezeigt (7).

In Bezug auf Wirbelkörperfrakturen sind die Studiendaten inkonsistent, deuten aber ebenfalls auf eine Reduktion des Frakturrisikos bei einer fortgesetzten Bisphosphonattherapie hin (1,2). Für die Gesamtheit der in Langzeitstudien untersuchten Patienten war das Risiko, irgendeine Fraktur zu erleiden, bei einer Therapiepause dagegen nicht höher als bei einer Weitertherapie (8,9).

Für die individuelle Entscheidung einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten sollten nach Ansicht der Leitliniengruppe Nutzen und Risiken, die Art des Bisphosphonats, die Höhe des Frakturrisikos und der Therapieverlauf mit in die Überlegungen einbezogen werden (D).

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

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

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

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

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

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

(7) Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM; for the FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. *J Bone Miner Res.* 2010; May;25(5):976-82. doi: 10.1002/jbmr.11. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(8) Fraser LA, Vogt KN, Adachi JD, Thabane L. Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2011; 7:157-66. Epub 2011 May 9. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(9) Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011 ([http://www.fda.gov/downloads/Advisory Committees/CommitteesMeetingMaterials/ Drugs/DrugSafetyandRiskManagement Advisory Committee / UCM270958.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Advisory%20Committees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagement%20Advisory%20Committee/UCM270958.pdf)). **Evidenzgrad 1++ SIGN**

14. Gültigkeit der Leitlinie

Eine Aktualisierung der Leitlinie ist für 2017 vorgesehen. Die aktuelle Gültigkeit der Leitlinie ist der Homepage des DVO zu entnehmen. Für Akutaktualisierungen wird ebenfalls auf die Homepage des DVO (<http://www.dv-osteologie.org>) verwiesen.