



# **Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE**

bei postmenopausalen Frauen und bei Männern

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

**2017**

- Langfassung -  
AWMF-Register-Nr.: 183/001

Copyright © Dachverband Osteologie e.V.

*Die Zeichen (A-0) 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 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen“ (<http://www.dv-osteologie.org>)*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. INHALTE DER LEITLINIE, ZIELE, ADRESSATEN .....</b>	<b>5</b>
<b>2. DEFINITION DER OSTEOPOROSE .....</b>	<b>7</b>
<b>3. PRÄVALENZ UND INZIDENZ DER OSTEOPOROSE UND IHRER FOLGEN, SOZIOÖKONOMISCHE RELEVANZ .....</b>	<b>8</b>
<b>4. KLINIK DER OSTEOPOROSE .....</b>	<b>13</b>
<b>5. KLINISCHE EINZELRISIKOFAKTOREN FÜR OSTEOPOROTISCHE FRAKTUREN .....</b>	<b>16</b>
<b>5.1. ALLGEMEINE RISIKEN .....</b>	<b>17</b>
5.1.1. <i>Lebensalter</i> .....	17
5.1.2. <i>Geschlecht</i> .....	21
5.1.3. <i>Wirbelkörperfrakturen</i> .....	25
5.1.4. <i>Nichtvertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr</i> .....	28
5.1.5. <i>Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter</i> .....	31
5.1.6. <i>Multiple intrinsische Stürze</i> .....	32
5.1.7. <i>Immobilität</i> .....	34
5.1.8. <i>Verminderte Handgriffstärke</i> .....	35
5.1.10. <i>Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa</i> .....	39
5.1.11. <i>Vitamin D- und Kalziummangel</i> .....	43
5.1.12. <i>Homozystein, Folsäure und Vitamin B12-Mangel</i> .....	47
5.1.13. <i>hochsensitives C-reaktives Protein</i> .....	49
5.1.14. <i>Hyponatriämie</i> .....	50
5.1.15. <i>Kadmium (Cd)</i> .....	51
5.1.16. <i>Alkohol</i> .....	51
<b>5.2. RISIKEN DURCH SPEZIELLE GRUNDERKRANKUNGEN .....</b>	<b>51</b>
5.2.1. <i>Endokrinologische Erkrankungen</i> .....	52
5.2.2. <i>Rheumatologische Erkrankungen</i> .....	61
5.2.3. <i>Gastroenterologische Erkrankungen</i> .....	64
5.2.4. <i>Neurologische Erkrankungen</i> .....	66
5.2.5. <i>Andere Erkrankungen</i> .....	69
<b>5.3. FRAKTURRISIKEN DURCH EINE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE .....</b>	<b>72</b>
5.3.1. <i>Hormonablativ Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache</i> .....	72
5.3.2. <i>Aromatasehemmer</i> .....	74
5.3.3. <i>Glukokortikoide</i> .....	76
5.3.4. <i>Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen)</i> .....	78
5.3.5. <i>Medikamente, die Stürze begünstigen</i> .....	79
5.3.6. <i>Depression / Antidepressiva</i> .....	80
5.3.7. <i>Antiepileptika</i> .....	80
5.3.8. <i>Opioide</i> .....	81
5.3.9. <i>Protonenpumpenhemmer</i> .....	81
5.3.10. <i>Schleifendiuretika</i> .....	82
5.3.11. <i>Kontrazeptiva</i> .....	83
5.3.12. <i>Hyperthyreosis factitia</i> .....	84
<b>5.4. SONSTIGE KLINISCHE UND MEDIKAMENTÖSE RISIKEN .....</b>	<b>84</b>
<b>5.5. BEURTEILUNG DES FRAKTURRISIKOS AUFGRUND EPIDEMIOLOGISCHER DATEN IN DEUTSCHLAND UND DER GENANNTEN RISIKOFAKTOREN .....</b>	<b>84</b>
5.5.1. <i>Validierung</i> .....	85

5.4.2. <i>WKF Inzidenz</i> .....	86
5.4.3. <i>Modellierung</i> .....	87
5.4.4. <i>Validierung</i> .....	90
5.4.5. <i>SHF &amp; rWKF Inzidenz</i> .....	90
<i>Art und Anzahl klinischer Risikofaktoren in der Normalbevölkerung</i> .....	91
<i>Frakturrisiko in Abhängigkeit von Art und Anzahl klinischer Risikofaktoren</i> .....	92
<b>6. SPEZIFISCHE MESSTECHNISCHE EINZELRISIKOFAKTOREN</b> .....	<b>93</b>
6.1 DXA-KNOCHENDICHTEMESSUNG .....	93
6.2. TRABECULAR BONE SCORE .....	95
<b>6.2 CT-BASIERTE VERFAHREN</b> .....	97
6.2.1 <i>QCT der Wirbelkörper zur Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen</i> .....	97
6.2.2 <i>QCT und CTXA am proximalen Femur zur Vorhersage von Hüftfrakturen</i> .....	98
6.2.3 <i>Periphere QCT an Radius und Tibia</i> .....	101
6.2.4 <i>Hochauflösende QCT Verfahren: HR-QCT und HR-pQCT</i> .....	102
<b>6.3 QUANTITATIVE ULTRASCHALLVERFAHREN</b> .....	104
<b>6.4 INTERPRETATION VON ULTRASCHALL, QCT UND CTXA IN HINBLICK AUF DAS FRAKTURRISIKO</b> .....	106
<b>6.5 BIOCHEMISCHE KNOCHENBAUPARAMETER</b> .....	114
<b>6.6 GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN</b> .....	117
<b>7. GENERELLE OSTEOPOROSE- UND FRAKTURPROPHYLAXE</b> .....	<b>117</b>
7.1 MUSKELKRAFT, KOORDINATION UND STÜRZE .....	118
7.2 ERNÄHRUNG UND LEBENSSTIL .....	119
7.3 STURZ- BZW. OSTEOPOROSE-FÖRDERNDE MEDIKAMENTE .....	119
7.4 HÜFTPROTEKTOREN .....	120
<b>8. KONSTELLATIONEN, BEI DENEN DER DVO BEI ERWACHSENEN EINE BASISDIAGNOSTIK EMPFIEHLT</b> .....	<b>120</b>
8.1 EMPFEHLUNG ZUR BASISDIAGNOSTIK .....	120
8.2. ALLGEMEINE RISIKEN (SIEHE KAPITEL 5.1) .....	122
8.3. RISIKEN DURCH SPEZIELLE GRUNDERKRANKUNGEN (SIEHE KAPITEL 5.2) .....	123
<b>8.4. FRAKTURRISIKEN DURCH EINE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE (SIEHE KAPITEL 5.3)</b> .....	125
<b>8.5. VERGLEICH VON RISIKOMODELLEN</b> .....	126
8.6. FRAX .....	128
8.7. BEWERTUNG .....	133
8.8. ZUSÄTZLICHE INDIKATIONEN FÜR EINE BASISDIAGNOSTIK .....	134
8.9. EMPFEHLUNG ZUR BASISDIAGNOSTIK BEI FRAUEN UND MÄNNERN AB DEM 70. LEBENSJAHR .....	135
8.10. ZUSÄTZLICHE INDIKATIONEN FÜR EINE BASISDIAGNOSTIK .....	136
<b>9. BASISDIAGNOSTIK</b> .....	<b>136</b>
9.1 ANAMNESE .....	136
9.2. KLINISCHER BEFUND .....	137
9.3 KNOCHENDICHTEMESSUNG (OSTEODENTITOMETRIE) .....	139
9.4 ERFASSUNG VON WIRBELKÖRPERFRAKTUREN .....	142
9.5 BASISLABOR .....	145
9.6. ANDERE BILDGEBENDE VERFAHREN, KNOCHENBIOPSIE .....	151
<b>10. THERAPIE</b> .....	<b>151</b>
10.1. GENERELLE ANMERKUNGEN ZUR THERAPIE .....	151
10.2 BASISTHERAPIE .....	152
10.3 ABKLÄRUNG UND THERAPIE SEKUNDÄRER URSACHEN .....	158
10.4. INDIKATION FÜR EINE SPEZIFISCHE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER OSTEOPOROSE BEI POSTMENOPAUSALEN FRAUEN UND MÄNNERN AB DEM 60. LEBENSJAHR .....	159
10.5 PRÄPARATE .....	173
10.6. BEHANDLUNG VON SCHMERZEN UND FUNKTIONELLEN EINSCHRÄNKUNGEN .....	208

10.7. THERAPIEDAUER UND KONTROLLEN .....	219
<b>11. VERSORGUNGSASPEKTE.....</b>	<b>229</b>
11.1. EINFLUSS VON MANAGED-CARE-MODELLEN ZUR STURZVERMEIDUNG UND DIÄTETIK AUF DIE KOSTENEINSPARUNG .....	229
11.2. EINFLUSS VON MANAGED-CARE-MODELLEN AUF DIE VERBESSERUNG DER BEHANDLUNGSLÜCKEN BEI DER OSTEOPOROSE UND DEREN KOSTENEFFEKTIVITÄT.....	230

Entwurf

## 1. Inhalte der Leitlinie, Ziele, Adressaten

Die nachfolgende Leitlinie ist die 2017 auf der Basis der DELBI-Kriterien aktualisierte 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](http://www.dv-osteologie.org)). Der Leitlinie liegen systematische Literaturrecherchen bis Juni 2016 und ein interdisziplinärer interner und externer Konsensus-Prozess zugrunde. Einzelheiten zur Aktualisierung sind dem Methodenreport zu entnehmen.

Die Leitlinie richtet sich an Patientengruppen mit erhöhtem Osteoporose-Risiko, mit speziellem Fokus auf Risikofaktoren für postmenopausale Frauen und Männer mit Osteoporose. Ferner richtet sich die Leitlinie an postmenopausale Frauen und ältere Männer bei denen bereits der Verdacht auf das Vorliegen einer Osteoporose besteht zur weiteren Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Dabei sollen die Empfehlungen Versorgungsabläufe optimieren, Frakturinzidenzen vermindern und die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von Patienten mit Frakturen erhalten bzw. verbessern. Für Kinder und Jugendliche gilt die Leitlinie nicht, für prämenopausale Frauen und jüngere Männer gilt die Leitlinie nicht in vollem Umfang, insbesondere bezüglich der Diagnostikschwelle und bei prämenopausalen Frauen bezüglich spezifischer Therapiemaßnahmen. Das gleiche gilt für Frauen und Männer mit einer schweren Niereninsuffizienz."

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, Kontra-Indikationen und erwünschten sowie unerwünschten Wirkungen von Medikamenten mit Ausnahme von Strontiumranelat den Kenntnisstand bis Juni 2017 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 Juni 2016 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, Hodsman 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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

Osteoporose-assoziierte Frakturen führen bei Frauen und Männern zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (2-5). 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). 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).

(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, Thorgren 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, Azimae 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, Richy 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, Pettersson 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 Gesamtfrakturen. Als mäßiges Risiko wurde von der Leitliniengruppe ein relatives Risiko bis 3-

fach gewertet, als starkes Risiko ein relatives Risiko  $> 3$ -fach. Allerdings liegen nur partiell Daten über die Interaktionen der hier genannten Risikofaktoren vor.

So sich seit 2014 keine neuen Evidenzen ergeben haben, wurden die Risikofaktoren aus der Leitlinie 2014 übernommen. So sich neue Evidenzen ergaben, wurden die einzelnen Kapitel überarbeitet. So kann es auch sein, dass einzelne Risikofaktoren geschichtlich auch weiter hier angeführt werden, auch wenn sich durch neue Evidenz das Frakturrisiko als  $< 1.5$  erwies. Nach Auffassung der Leitliniengruppe wurden diese nicht aus der Liste gestrichen damit es nachvollziehbar ist, warum diese nicht mehr als solche anzusehen sind (z.B. Schleifendiuretika). Einzelne Risikofaktoren wurden gegenüber 2014 neu in dieser Leitlinie aufgenommen.

Die einzelnen Risikofaktoren werden in 3 Kapiteln zusammengefasst: Allgemeine Risikofaktoren, Risikofaktoren durch spezielle Grundkrankheiten sowie Risikofaktoren durch medikamentöse Therapien.

Neu wurden auch Frakturdaten aus Österreich und der Schweiz aufgenommen.

Verwendete Abkürzungen: HR (Hazard Ratio), NNH (Number Needed to Harm), KI (Konfidenzintervall), OR (Odds Ratio), RCT (Randomisierte kontrollierte Studie), RR (Relatives Risiko)

## **5.1. Allgemeine Risiken**

### **5.1.1. Lebensalter**

Das zunehmende Lebensalter ist ein hoher Risikofaktor für Frakturen.

Bei beiden Geschlechtern wird das Frakturrisiko maßgeblich vom Lebensalter bestimmt (1-8). 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 ca. 2-4-fache pro Dekade zeigen (10-11). Für die österreichische Population stehen detaillierte Langzeitdaten zur Verfügung (12). Auch hier zeigt sich (z.B. im Jahr 2008) ein Anstieg der Inzidenz pro Dekade nach dem 50. Lebensjahr um das ca. 2- 4-fache. Die Hüftfrakturinzidenz in der 10-ten Lebensdekade und darüber hinaus beträgt das ca. 75-fache (Männer) bzw. 90-fache (Frauen) verglichen mit derjenigen der 6-ten Dekade. Ähnliche Anstiege der Inzidenz von Hüftfrakturen um das 2-4-fache pro Dekade zeigen sich auch in anderen epidemiologischen Studien (13-15).

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). Sowohl für die proximale Humerusfraktur als auch die distale Unterarmfraktur stehen wiederum detaillierte, nationenweite Langzeitdaten aus der österreichischen Population zur Verfügung, wobei hier nicht nur Daten aus den stationären Aufenthalten, sondern auch aus den ambulanten Behandlungen berücksichtigt wurden (16, 17). Die Inzidenz von proximalen Humerusfrakturen nimmt ab dem 50-sten Lebensjahr pro Dekade um etwa das 1.5 – 3-fache zu (16). Die Inzidenz in der 9 Lebensdekade beträgt das ca 3-fache (Männer) bis 6-fache im Vergleich zur Inzidenz der 5. Lebensdekade. Der altersabhängige Anstieg fällt somit im Vergleich zur Hüftfrakturinzidenz wesentlich weniger dramatisch aus. Die Inzidenz der distalen Unterarmfraktur steigt pro Dekade um das ca 1.07 - 2-fache an (2008), wobei beim männlichen Geschlecht die Inzidenz in der 9-ten Dekade unterhalb derjenigen der 6-ten Dekade liegt [17].

In der Schweiz beträgt die Inzidenz für Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen 486/100.000/Jahr und Männer im Alter >50 Jahre 243/100.000/Jahr (18-22). In Abhängigkeit vom Alter steigt die Inzidenz bei postmenopausalen Frauen von 121/100.000/Jahr im Alter von 50 Jahren auf 1.537/100.000/Jahr im Alter von 80-85 Jahren. Die Inzidenz für Hüftfrakturen liegt bei Frauen über 50 Jahre bei 621/100.000/Jahr und bei Männer über 50 Jahre bei 232/100.000/Jahr. Die Inzidenz der Hüftfrakturen nimmt ebenfalls mit dem Lebensalter exponentiell zu.

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 (15, 23-33). 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.

(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) European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Eastell R, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopes Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Parisi G, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Schedit-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Yershova OB, Reeve J, O'Neill TW. 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 1b Oxford**
- (5) Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsmann 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. **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) Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber T, Resch H, Zwettler E, Chandran M, Borgström F. Epidemiology of hip fractures in Austria: evidence for a change in the secular trend. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):685-92. doi: 10.1007/s00198-010-1271-9. Epub 2010 May 11.

(13) 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**

(14) 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**

(15) 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**

(16) Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber T, Resch H, Zwettler E, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgström F. Epidemiology of proximal humeral fractures in Austria between 1989 and 2008. *Osteoporos Int.* 2013 Sep;24(9):2413-21. doi: 10.1007/s00198-013-2339-0. Epub 2013 Apr 9.

(17) Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Resch H, Muschitz C, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgström F. Epidemiology of distal forearm fractures in Austria between 1989 and 2010. *Osteoporos Int.* 2014 Sep;25(9):2297-306. doi: 10.1007/s00198-014-2766-6. Epub 2014 Jun 17.

(18) Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger Ph. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporosis Int* 7, 414-425. 1997. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(19) Lippuner K, Golder M, Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2:S8-S17. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(20) Chevalley T, Guilley E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): reversal of a secular trend. *Bone* 2007; 40(5):1284-1289. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(21) Lippuner K, Grifone S, Schwenkglenks M, Schwab P, Popp AW, Senn C et al. Comparative trends in hospitalizations for osteoporotic fractures and other frequent diseases between 2000 and 2008. *Osteoporos Int* 2012; 23(3):829-839. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(22) Svedbom A, Ivergard M, Hernlund E, Rizzoli R, Kanis JA. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland. *Arch Osteoporos* 2014; 9:187. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(23) 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**

- (24) 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**
- (25) 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**
- (26) 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**
- (27) 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**
- (28) 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**
- (29) 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**
- (30) 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**
- (31) 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**
- (32) 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**
- (33) 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

Frauen haben ein höheres Risiko Frakturen (distaler Radius, Hüfte oder vertebral) zu erleiden als Männer.

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, 0,7 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 Österreich betrug das Verhältnis zwischen Männern und Frauen (2008) 1.05 im Alter von 50-59 Jahren, 1.00 im Alter von 60-69 Jahren, 0.59 im Alter von 70-79 Jahren, 0.63 im Alter von 80-89 Jahren, und 0.86 im Alter über 90 Jahre (2).

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 (3).

In dem schwedischen Malmö-Frakturregister 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 (4).

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 (RR 2.3; 95% KI 1.5–3.6) (5).

In dem schwedischen Malmö-Frakturregister 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 (4).

Für die proximale Humerusfraktur lag das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in der österreichischen Bevölkerung im Jahr 2008 bei 0,63 im Alter von 50-59 Jahren, bei 0.47 im Alter von 60-69 Jahren, bei 0.32 im Alter von 70-79 Jahren, und bei 0.39 in der Altersgruppe von 80 Jahren und darüber (6).

Für die distale Unterarmfraktur fällt der Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht besonders deutlich aus. Das Verhältnis männlich:weiblich lag im Jahr 2008 bei 0.32 im Alter von 50-59 Jahren, bei 0.21 im Alter von 60-69 Jahren, bei 0.10 im Alter von 70-79 Jahren, und bei 0.12 im Alter von 80 Jahren und darüber (7).

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 (RR 0.68) (8).

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 (RR 0.39) (9).

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 (HR 0.39) (8). 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 (4).

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 (HR 0.71) (8).

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 (4).

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) (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 (RR 2.3; 95% KI 1.5–3.6). Nach Adjustierung für die Knochendichte an der Wirbelsäule ließ sich dieser Unterschied nicht mehr nachweisen (RR 1.1; 95% KI 0.6–1.9), obwohl der Unterschied bei einer Adjustierung für die Knochendichte am Femurhals erhalten blieb (RR 1.9; 95% KI 1.1–3.3) (5).

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 (HR 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 (HR 0.66; 95% CI 0.54–0.81) (10).

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 (9).

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) Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber T, Resch H, Zwettler E, Chandran M, Borgström F. Epidemiology of hip fractures in Austria: evidence for a change in the secular trend. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):685-92. doi: 10.1007/s00198-010-1271-9. Epub 2010 May 11.

(3) 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**

(4) 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**

(5) [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**

(6) Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber T, Resch H, Zwettler E, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgström F. Epidemiology of proximal humeral fractures in Austria between 1989 and 2008. *Osteoporos Int.* 2013 Sep;24(9):2413-21. doi: 10.1007/s00198-013-2339-0. Epub 2013 Apr 9.

(7) Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Resch H, Muschitz C, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgström F. Epidemiology of distal forearm fractures in Austria between 1989 and 2010. *Osteoporos Int.* 2014 Sep;25(9):2297-306. doi: 10.1007/s00198-014-2766-6. Epub 2014 Jun 17.

(8) 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**

(9) 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**

(10) 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), aber auch für Wirbelkörperfrakturen als radiologischer Zufallsbefund (11-13) 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, (RR 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.

Singuläre Wirbelkörperfrakturen 1. Grades nach Genant (20-25% Höhenminderung) mit einer Deckplattenimpression sind mit einem mäßigen Risiko für osteoporotische Folgefrakturen verbunden. 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. 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, Hoszowski 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**

Das Risiko für Folgefrakturen nimmt nach dem Auftreten einer frischen Wirbelkörperfraktur stark zu. Daten aus der Placebogruppe der HORIZON Studie zeigen nach Adjustierung u.a. auf BMD, BMI und Alter in den ersten 2 Jahren nach akuter Wirbelkörperfraktur ein zusätzliches Risiko für inzidente Wirbelfrakturen mit einem RR=3,1 (CI: 1,9-5,0), im Vergleich zum Risiko ohne akute Wirbelkörperfraktur. Dieses zusätzliche Risiko war insbesondere hoch für starke Wirbelkörperfrakturen (Genant Grad  $\geq 3$ ) RR=3,0 (CI: 1,5-6,8) (1).

In einer zweiten Studie, die Daten der Placebogruppen von 4 Interventionsstudien auswertete, lag das zusätzliche relative Risiko inzidenter Wirbelkörperfrakturen im ersten Jahr nach akuter Wirbelkörperfraktur bei RR=5,1 (CI: 3,1-8,4). 19,2% (CI: 13,6-24,8) der Patienten mit akuter

Wirbelkörperfraktur erlitten im Folgejahr eine weitere Wirbelkörperfraktur. Bei Vorliegen einer zusätzlichen früheren Wirbelkörperfraktur ergab sich ein zusätzliches Risiko von  $RR=9.3(1.2-71.6)$  (2).

In einer chinesischen Studie von fast 100000 Hüftfrakturen in Patienten über 50 Jahre war das relative Risiko für die zweite Hüftfraktur um den Faktor 7.13 in den ersten 3 Monaten, um 5,21 im ersten Folgejahr und um 2,0 in den ersten 6 Jahren nach akuter Hüftfraktur erhöht (3).

(1) Wustrack R, Seeman E, Bucci-Rechtweg C, Burch S, Palermo L, Black DM. Predictors of new and severe vertebral fractures: results from the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2012 Jan; 23(1):53-58.

(2) Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001 Jan 17; 285(3):320-323.

(3) Lee SH, Chen IJ, Li YH, Fan Chiang CY, Chang CH, Hsieh PH. Incidence of second hip fractures and associated mortality in Taiwan: A nationwide population-based study of 95,484 patients during 2006-2010. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica.* 2016 Aug; 50(4):437-442.

#### **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 ( $RR$  vor und nach Adjustierung ca. 1.9-fach) (1-20). Ausgenommen hiervon sind Sprunggelenksfrakturen, Frakturen der Finger, Zehen und Schädelfrakturen, die vermutlich nicht mit einem erhöhten Risiko osteoporosetypischer Frakturen assoziiert sind (21). 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). 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).

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  $\geq$  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 (RR unadjustiertes ca. 1.5, RR adjustiertes ca.1.5) und Hüftfrakturen (RR ca. 2). Eine positive Anamnese gilt nach Ansicht der Leitliniengruppe als prognostisch verlässlichste Angabe des genetischen Risikos für osteoporotische Frakturen (1-9).

(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**
- (8) 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**
- (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. **Evidenzgrad 2b Oxford**

### 5.1.6 Multiple intrinsische Stürze

Multiple intrinsische Stürze sind ein mäßiger Risikofaktor. 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 (RR unadjustiertes und adjustiertes für alle Frakturen ca. 2-fach) (3-17). 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 jährlich eine Sturzanamnese zur Feststellung des Sturzrisikos zu erheben, zum Beispiel im Rahmen eines „Geriatrischen Assessments“.

An dieser Stelle sei das sogenannte Frailty-Syndrom erwähnt. Nach Auffassung der Leitlinienkommission setzt sich dieses Syndrom aus mehreren in diesem Kapitel erwähnten Risiken zusammen (unfreiwilliger Gewichtsverlust, objektivierte Muskelschwäche wie z.B. Handkraft, subjektive Erschöpfung (mental, emotional, psychisch), Immobilität, Gangunsicherheit, Sturzneigung, herabgesetzte körperliche Aktivität (hinsichtlich basaler und/oder instrumenteller Alltagsaktivitäten)), sodass die Gebrechlichkeit nicht als eine eigene Entität hier abgehandelt wird. Das Frailty-Syndrom wird mit einer erhöhten Frakturneigung in der Literatur an mehreren Stellen erwähnt (18).

- (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  $\geq$  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**
- (17) 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**
- (18) Kojima G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2016 Sep;90:116-22. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

### 5.1.7 Immobilität

Immobilität ist ein mäßiger Risikofaktor für alle Frakturen (RR 1.5 – 2) und Wirbelkörperfrakturen (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  $\geq$  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, Rikkinen 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 (1-3), 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**

(2) 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**

(3) Kärkkäinen M, Rikkinen 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. **Evidenzgrad 1b Oxford**

### 5.1.9 Rauchen und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Rauchen ist bei Frauen und Männern ein unabhängiger mäßiger Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und periphere Frakturen (RR unadjustiertes und adjustiertes ca. 1.2–1.8) (1-8). In einer Metaanalyse von 10 prospektiven Kohortenstudien mit 359.468 eingeschlossene Teilnehmerinnen mit einem Alter von 20 bis 93 Jahren zeigt sich eine statistisch signifikante Assoziation mit Hüftfraktur für derzeitige Raucherinnen gegenüber Niemalsraucherinnen (RR 1.30 (95% KI 1.16-1.45)). Die Anzahl der gerauchten Zigaretten dürfte eine Rolle spielen (RR für eine Hüftfraktur ist nicht signifikant erhöht mit 1.11 (95% KI 0.89-1.33) in Raucherinnen mit weniger als 15 Zigaretten pro Tag, jedoch signifikant erhöht bei Raucherinnen mit mehr als 15 Zigaretten/Tag (RR 1.26 (95% KI 1.02-1.51)). In drei Studien, die das RR für Frakturen bei Frauen, die derzeit rauchen gegenüber Nichtraucherinnen untersuchte, zeigt sich bei den derzeitigen Raucherinnen ein signifikant höheres Risiko für eine Hüftfraktur (RR 1.54; 95% KI 1.20-1.87). Es zeigt sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ehemalige Raucherinnen gegenüber Niemalsraucherinnen (RR 1.02; 95% KI 0.93-1.11) und ehemaligen Raucherinnen gegenüber derzeitigen Raucherinnen bis 9 Jahre, ab dem 10. Jahr wird das Risiko geringer (Rauchen aufgehört <5 Jahre RR 1.01; 95% KI 0.76-1.26; Ende seit 5–9 Jahren RR 1.10; 95% KI 0.60-1.60 und Rauchen beendet für 10 Jahre RR 0.70; 95% KI 0.50-0.90) (9).

Die COPD ist bei Frauen und Männern 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, 10-18). Daten der MrOS Studie zeigen, dass die COPD bei Männern ein mäßiger bis starker Risikofaktor für vertebrale Frakturen ist (adjustiertes RR 1.67 - 4.4) (19). Als besonderer Risikofaktor vertebraler Frakturen erscheint ein niedriger BMI (medianer BMI 21 und COPD: OR für vertebrale Frakturen 11.0 (95% KI 1.3-90.7)) (17). In einer Metaanalyse von 13 fallkontrollierten Studien war das Risiko für eine weitere Schenkelhalsfraktur nach stattgehabter Schenkelhalsfraktur höher bei bestehender Lungenerkrankung (OR 2.58, 95% KI 1.22-5.47) (20).

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 Rauchen für nicht ausreichend belegt ansieht.

(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  $\geq$  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:e342. **Evidenzgrad 1a Oxford**

(9) Shen GS, Li Y, Zhao G, Zhou HB, Xie ZG, Xu W, Chen HN, Dong QR, Xu YJ. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury.* 2015 Jul;46(7):1333-40 **Evidenzgrad 2++ SIGN**

- (10) 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**
- (11) 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**
- (12) Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, Bone Metabolism, and Osteoporosis. *CHEST.* 2011; 139(3):648–657. **Evidenzgrad 5 Oxford**
- (13) Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2008; 14:122–127. **Evidenzgrad 5 Oxford**
- (14) Graat-Verboom L, 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.* 2012 Jun;50(6):1234-9. **Evidenzgrad 2b**
- (15) Dennison EM, 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 Jun;50(6):1288-93. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (16) Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, Spruit MA, Jansen FH, van Enschoot JW, Wouters EF. Progression of osteoporosis in patients with COPD: a 3-year follow up study. *Respir Med.* 2012 Jun;106(6):861-70. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (17) Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, Rowe BH. Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2010 Feb;104(2):260-6. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (18) Lapi F, Simonetti M, Michieli R, Pasqua A, Brandi ML, Frediani B, Cricelli C, Mazzaglia G. Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care. *Bone.* 2012 Jan;50(1):85-90. **Evidenzgrad 2b Oxford**
- (19) Dam TT, Harrison S, Fink HA, Ramsdell J, Barrett-Connor E; 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 Aug;21(8):1341-9. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(20) Liu S, Zhu Y, Chen W, Sun T, Cheng J, Zhang Y. Risk factors for the second contralateral hip fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2015 Mar;29(3):285-94. **Evidenzgrad 2- SIGN**

### **5.1.10 Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa**

Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa sind mäßige Risikofaktoren für Frakturen. Bei einem Untergewicht ist das relative Risiko für eine proximale Femurfraktur bei Frauen und Männern etwa 2-fach erhöht (1-9). Ein erhöhtes Risiko ist auch für nichtvertebrale Frakturen (10-15) und Wirbelkörperfrakturen (16-18) gezeigt. Eine Metaanalyse zeigt bei einem BMI von 15 im Vergleich zu einem BMI von 25 für alle osteoporotische Frakturen eine HR von 1.54 (95% KI 1.44-1.64), für Hüftfrakturen eine HR von 2.88 (95% KI 2.56–3.25) (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). Ein erhöhter Body Mass Index schützt jedoch im Umkehrschluss nicht generell vor Frakturen (23-25).

Eine Metaanalyse von 8 prospektiven Kohortenstudien untersuchte die Auswirkung einer Gewichtsabnahme oder -zunahme auf das Frakturrisiko. Gewichtsabnahmestudien schlossen 85.592 Teilnehmer ein, -zunahmestudien 80.768 Teilnehmer. Das Alter der Patienten war zwischen 37 und 104 Jahren. In 4 Studien waren nur Frauen eingeschlossen, in der größten Studie waren 39.089 Teilnehmer mit 19.938 Frauen und 19.151 Männern, die zweitgrößte Studie behandelte 33.834 Frauen. Resultate: Gewichtsabnahme: 8 Studien. Statistisch signifikante Zunahme von Hüftfrakturen (RR 1.84 (95 KI 1.45-2.33)) mit signifikanter Heterogenität ( $I^2 = 67.4\%$ ,  $P = 0.001$ ). Möglicherweise spielt es eine Rolle, ob der Ausgangs-BMI kleiner oder größer  $25.9\text{kg/m}^2$  ist: Falls der Ausgangs-BMI  $< 25.9\text{kg/m}^2$  ist besteht kein erhöhtes Risiko, egal ob der Gewichtsverlust gewollt oder ungewollt ist. Bei einem BMI  $> 25.9\text{kg/m}^2$  scheint ein gewollter und auch ungewollter Gewichtsverlust das Risiko zu erhöhen. Für die Gewichtszunahme zeigt sich in 8 Studien eine statistisch signifikante Abnahme für Hüftfrakturen mit RR 0.73 (95 KI 0.61-0.89; keine signifikante Heterogenität ( $I^2 = 0.0\%$ ,  $P = 0.636$ )) (26).

Eine Metaanalyse von 57 Cross-sektionalen Studien über Patienten mit Essstörungen, in der 4361 von insgesamt 6485 Patienten eine Anorexia nervosa hatten mit einem mittleren Alter von  $21.5 \pm 8.1$  Jahren, einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von  $28.5 \pm 27.2$  Monate und einem mittleren BMI von  $17.1 \pm 10.8 \text{ kg/m}^2$  sowie 1.520 eingeschlossene Patienten eine Bulimie hatten (mittleres Alter  $23.5 \pm 5.5$  Jahre, Krankheitsdauer  $60.1 \pm 60.2$  Monate,

mittlerer BMI  $22.4 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ ) und 964 eingeschlossene Patienten eine nicht näher spezifizierte Essstörung hatten (mittleres Alter  $24.6 \pm 11.8$  Jahre, Krankheitsdauer  $143 \pm 72$  Monate, mittlerer BMI  $21.0 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ ) untersuchte die Knochendichte und das RR für eine Fraktur gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv (mittleres Alter 22.5 Jahre, mittlerer BMI von  $22.2 \pm 5.7 \text{ kg/m}^2$ ). Die Anorexia nervosa Patienten hatten eine signifikant niedrigere Knochendichte lumbal verglichen mit gesunden Kontrollen (Standardisierte mittlere Differenz der Knochendichte (SMD) 1.51, 95% KI 1.75-1.27, 42 Studien), Hüfte gesamt (SMD = 1.56, 95% KI 1.84-1.28, 23 Studien), Hüfte intertrochantär (SMD 1.80, 95% KI 2.46-1.14, 7 Studien), Hüfte trochantär (SMD = 1.05, 95% KI 1.44-0.66, 7 Studien), und Hüfte Region Neck (SMD = 0.98, 95% KI 1.12-0.77, 20 Studien). Die Ergebnisse blieben auch nach Adjustierung entsprechend dem BMI bestehen. Es wurden keine Unterschiede der Knochendichte gefunden in der Bulimie- und anderwertigen Essstörungsgruppe gegenüber den gesunden Kontrollen. Die Anorexia nervosa war assoziiert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Osteoporose (OR 12.59, 95% KI 3.30-47.9,  $P < 0.001$ , 4 Studien) und die Anorexia nervosa war assoziiert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Frakturen (OR 1.84, 95% KI 1.17-2.89,  $I^2 = 56\%$ , 6 Studien) (27).

- (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, Matthias 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.* 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, Diez-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**

(26) Lv QB, Fu X, Jin HM, Xu HC, Huang ZY, Xu HZ, Chi YL, Wu AM. The relationship

between weight change and risk of hip fracture: meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2015 Nov 2;5:16030. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

(27) Solmi M, Veronese N, Correll CU, Favaro A, Santonastaso P, Caregaro L, Vancampfort D, Luchini C, De Hert M, Stubbs B. Bone mineral density, osteoporosis, and fractures among people with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2016 May;133(5):341-5. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

### 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 (RR ca. 1.5 bis 2) (1-9).

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). Die Assoziation der Höhe der Kalziumzufuhr bei einer Zufuhr von mehr als 500 mg täglich mit Frakturen ist dagegen inkonsistent. 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). 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). 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 (RR 2-3) (1-14). 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. 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.

(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 JI, 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 Protein

Das hochsensitive C-reaktive Protein (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). Eine Metaanalyse von 6 prospektiven Kohortenstudien zeigt ein Risiko für eine Fraktur von Patienten in der oberen Tertile gegenüber Patienten der untersten Tertile der baseline hs-CRP Höhe (RR 2.14 (95% KI 1.51–3.05,  $I^2 = 62.3\%$   $p=0.021$ ) (4). Die moderate Heterogenität war nicht mehr vorhanden, wenn eine Studie ausgeschlossen wurde (1). Die Resultate der 5 übrigen Studien zeigen aber inkonsistentere Resultate. In der größten eingeschlossenen Studie zeigt sich eine U-förmige Assoziation für das hs-CRP und dem Frakturrisiko (die Assoziation war positiv, wenn das CRP > 1mg/l war) (5). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine weitere Studie, in der sich eine positive Assoziation erst ab einem CRP von > 3mg/l zeigt. 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.

(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**

(4) Wu ZJ, He JL, Wei RQ, Liu B, Lin X, Guan J, Lan YB. C-reactive protein and risk of fracture: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Osteoporos Int.* 2015 Jan;26(1):49-57. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

(5) Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. C-reactive protein and fracture risk: European prospective investigation into Cancer Norfolk Study. *Bone.* 2013 Sep;56(1):67-72

(6) Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Danielson ME, Ouchi Y, Karlamangla AS. C-reactive protein, bone strength, and nine-year fracture risk: data from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res.* 2013 Jul;28(7):1688-98

#### 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). 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 (HR 1.39; 95% KI 1.1-1.7). Das Risiko für proximale Femurfrakturen war adjustiert grenzgradig signifikant erhöht (HR 1.44; 95% KI 0.97–2.15). Eine Hyponatriämie war auch mit einem erhöhten Risiko für Wirbelkörperfrakturen bei Studienbeginn (OR 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 (Cd)**

Eine hohe Kadmiumzufuhr mit der Nahrung oder Kadmiumausscheidung im Urin ist ein schwacher Risikofaktor für Frakturen. Eine Metaanalyse von 6 Kohorten- und 2 Fallkontrollierten Studien mit 504346 eingeschlossene Probanden mit einem mittleren Alter von 64.5 (50 – 85) Jahren zeigt ein gepooltes relatives Risiko für jegliche Fraktur in der höchsten gegenüber niedrigsten Kategorie der Kadmiumkonzentration von 1.30 (95% KI 1.13-1.49). Die Assoziation blieb in den Subgruppen signifikant auch wenn der Studientyp berücksichtigt wurde, die geographische Region, die Methode der Kadmiumexpositionsmessung (Cd im Urin (4 Artikel), Abschätzung der Cd-Aufnahme durch die Diät (2 Artikel), Cd Aufnahme über das Trinkwasser (1 Artikel), Cd-Gehalt der Erythrozyten (1 Artikel) oder kombinierte Bestimmung der Aufnahme durch Diät und Cd-Urinausscheidung (1 Artikel)) oder das Geschlecht (1). 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) Cheng X, Niu Y, Ding Q, Yin X, Huang G, Peng J, Song J. Cadmium Exposure and Risk of Any Fracture: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016 Mar;95(10):e2932. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

### **5.1.16 Alkohol**

Siehe Kapitel 5.2.5.3

## **5.2. Risiken durch spezielle Grunderkrankungen**

## 5.2.1 Endokrinologische Erkrankungen

### 5.2.1.1 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). Das Risiko ist vermutlich nach einer operativen Sanierung reversibel. Auch ein subklinischer Hyperkortisolismus, z.B. bei einem Nebennierenadenom, ist vermutlich ein starker unabhängiger Risikofaktor vor allem für vertebrale Frakturen (4-8).

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

(1) Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoek 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 OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke 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) Tauchmanová 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. **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. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(8) Morelli V, 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. **Evidenzgrad 2b Oxford**

### 5.2.1.2 Primärer Hyperparathyreoidismus

Ein primärer Hyperparathyreoidismus war bei Männern und Frauen in einigen Studien ein mäßiger bis starker Risikofaktor für Frakturen (RR 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. 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, 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**

(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. **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**

### 5.2.1.3 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 und somit als mäßiger bis starker Risikofaktor zu sehen (1-9). 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, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P; KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia & Upjohn International Metabolic Database. 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 Feb;16(2):398-405. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(6) Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Nuzzo M, Cimino V, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency:

influence of GH replacement therapy. J Bone Miner Res. 2006 Apr;21(4):520-8. **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 W, 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 G, 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**

#### 5.2.1.4 Männlicher Hypogonadismus

Siehe Kapitel 5.3.1

#### 5.2.1.5 Subklinische und manifeste Hyperthyreose

Eine manifeste Hyperthyreose ist ein mäßiger bis starker Risikofaktor für periphere Frakturen und Wirbelkörperfrakturen (1). Für eine subklinische Hyperthyreose zeigt ein systematischer Review und Metaanalyse von 5 prospektiven Kohortenstudien mit über 300.000 Patienten, sowohl Frauen als auch Männer, mittleres Alter über 60 Jahre, mittleres Follow up zwischen 4.5 und 13 Jahre ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Frakturen (RR 1.25, 95 % KI 1.11-1.41; Heterogenität der Studien  $p = 0.169$ ,  $I^2=37.9$  %). Als TSH Grenzwert war 0.40 - 0.55 mU/ml für die subklinische Hyperthyreose definiert. Eine Subgruppenanalyse zeigt ein höheres Risiko für Patienten mit einer endogenen als für Patienten mit einer medikamenteninduzierten subklinischen Hyperthyreose (2). Eine weitere Metaanalyse von 13 prospektiven Kohortenstudien schlüsselt die Frakturen auch nach Lokalisation auf. Hier wird eine subklinische Hyperthyreose definiert mit einem TSH-Wert  $<0.45$  IU/l und normalen peripheren Schilddrüsenhormonwerten. Es zeigt sich ein signifikantes Ergebnis bei den Hüftfrakturen (HR 1.36, 95% KI 1.13-1.64), und ist signifikant sowohl bei Männern als auch Frauen. Noch deutlicher wird das Ergebnis bei einem TSH  $< 0.10$  IU/l (HR 1.61, 95% KI 1.21-2.12). Sind die HR für Wirbelkörperfrakturen und jegliche Frakturlokalisation

in der Gruppe  $< 0.45$  nicht signifikant, so zeigt sich ein signifikantes Ergebnis in der Gruppe mit  $< 0.10$  IU/l TSH (HR 1.51 (95% KI 0.93-2.45) und HR 3.57 (95% KI 1.88-6.78) beziehungsweise HR 1.28 (95% KI 1.06-1.53) und HR 1.98 (95% KI 1.41-2.78) (3). Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Therapie einer endogenen subklinischen Hyperthyreose bzw. Anpassung der L-Thyroxin-Medikation ist nicht explizit gezeigt, aber anzunehmen. 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.

(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) Yan Z, Huang H, Li J, Wang J. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):115-25 **Evidenzgrad 2++ SIGN**

(3) Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, Wirth CD, Peeters RP, Åsvold BO, den Elzen WP, Luben RN, Imaizumi M, Bremner AP, Gogakos A, Eastell R, Kearney PM, Strotmeyer ES, Wallace ER, Hoff M, Ceresini G, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Stott DJ, Westendorp RG, Khaw KT, Langhammer A, Ferrucci L, Gussekloo J, Williams GR, Walsh JP, Jüni P, Aujesky D, Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2015 May 26;313(20):2055-65. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

#### 5.2.1.6 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 und somit ein mäßiger bis starker Risikofaktor für Frakturen (1-8). 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). In einer Metaanalyse von 21 Beobachtungsstudien (6.995.272 eingeschlossene Patienten, 1.199.698 Diabetiker und 82.293 Hüftfrakturen, Alter (wo angegeben) zwischen 20 und 98 Jahren, 33-100% weibliche Patientinnen, Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 22 Jahren) war ein Diabetes mellitus mit einem erhöhten Hüftfrakturrisiko verbunden (RR 2.07; 95 % KI 1.83–2.33). In der Subgruppenanalyse zeigt sich, dass das Risiko deutlicher war in Typ 1 Diabetikern (RR 5.76; 95 % KI 3.66–9.07) als in Typ 2 Diabetikern (RR 1.34; 95 % KI 1.19–1.51). Es zeigte sich kein

Geschlechtsunterschied (RR 1.09 (95 % KI 0.93–1.28)). 8 Studien wiesen keine Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetikern auf. Da sich ein deutlich höheres Risiko für Typ 1 Diabetiker ergibt, könnte eine Missqualifikation von Typ 1 und Typ 2 Diabetikern das Ergebnis verfälschen. Es zeigt sich eine hohe Heterogenität der herangezogenen Studien ( $I^2=97\%$ ). Unkontrollierte Co-Faktoren können das Studienergebnis verfälschen, so zeigt sich eine Adjustierung für die BMD in nur 3 Studien (10).

In einem systematischen Review und Metaanalyse von 8 Kohortenstudien mit 977.493 Teilnehmer sowie 102.488 Fälle, Dauer des Follow-Ups zwischen 6 und 37 Jahren, ohne Informationen über das Geschlecht oder Alter und ohne Unterscheidung von Typ 1 oder Typ 2 Diabetes, zeigt sich ein gepooltes RR für vertebrale Frakturen bei Diabetikern von 2.03 (95 % KI 1.60–2.59;  $p<0.0001$ ). Eine Subgruppenanalyse für das Geschlecht zeigt ein RR für Männer von 2.70 (95 % KI 1.34–5.43;  $p=0.005$ ) und für Frauen von 1.93 (95 % KI 1.18–3.13;  $p=0.008$ ). Die Subgruppenanalyse für das Studiendesign zeigt ein RR im prospektivem Design von 1.81 (95 % CI 1.19–2.75;  $p = 0.006$ ) und 2.23 (95 % KI 1.60–3.10;  $p<0.0001$ ) für das retrospektive Design. Je nach Dauer des Follow-Ups zeigt sich ein RR für vertebrale Frakturen bei Beobachtung von  $> 20$  von 2.23 (95 % KI 1.98–3.62;  $p<0.0001$ ) und 1.67 (95 % KI 1.29–2.16;  $p < 0.0001$ ) bei einer Beobachtung von  $< 20$  Jahren (11).

(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**
- (10) Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):219-28. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (11) Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop*. 2016 Jun;40(6):1299-307. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (12) Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Apr;29(2):301-309. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

#### 5.2.1.7 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). 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.

In einer Metaanalyse von 21 Beobachtungsstudien (6.995.272 eingeschlossene Patienten, 1.199.698 Diabetiker und 82.293 Hüftfrakturen, Alter (wo angegeben) zwischen 20 und 98 Jahren, 33-100% weibliche Patientinnen, Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 22 Jahren) war ein Diabetes mellitus mit einem erhöhten Hüftfrakturrisiko verbunden (RR 2.07; 95 % KI 1.83–2.33). In der Subgruppenanalyse zeigt sich, dass das Risiko deutlicher war in Typ 1 Diabetikern

(RR 5.76; 95 % KI 3.66–9.07) als in Typ 2 Diabetikern (RR 1.34; 95 % KI 1.19–1.51). Es zeigte sich kein Geschlechtsunterschied (RR 1.09 (95 % KI 0.93–1.28)). 8 Studien wiesen keine Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetikern auf. Da sich ein deutlich höheres Risiko für Typ 1 Diabetiker ergibt, könnte eine Missqualifikation von Typ 1 und Typ 2 Diabetikern das Ergebnis verfälschen. Es zeigt sich eine hohe Heterogenität der herangezogenen Studien ( $I^2=97\%$ ). Unkontrollierte Co-Faktoren können das Studienergebnis verfälschen, so zeigt sich eine Adjustierung für die BMD in nur 3 Studien (4).

Eine Metaanalyse von 15 Beobachtungsstudien (11 Kohorten- und 4 Crossectionalen Studien, 263.006 Typ II Diabetiker und 502.115 Kontrollen, Alter über 50 Jahre) zeigt für Typ II Diabetiker ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen (OR 1.30, 95 % KI 1.07-1.57), nicht jedoch für vertebrale Frakturen (OR 1.13, 95 % KI 0.94-1.37). Es zeigte sich eine signifikante Heterogenität in den Hüftfrakturstudien (5).

Über das metabolische Syndrom kann ein systematischer Review mit angeschlossener Metaanalyse von 5 prospektiven Kohortenstudien mit 48.637 Patienten eingeschlossen Patienten (Alter 46.7 - 74.4 Jahre, 2 Studien schlossen nur Männer ein (zweitgrößte Studie mit 16078 und eine Studie mit 762 Männern)) Auskunft geben. Der Zusammenhang zwischen eines metabolischen Syndroms und Frakturen zeigt eine inverse Relation mit einem RR von 0.76, (95% KI 0.59-0.97,  $P=0.026$ ; moderate Heterogenität der Studien ( $P=0.064$ ,  $I^2 = 63.8\%$ )). Die Subgruppenanalyse bezüglich der Geschlechter ergab einen protektiven Effekt des metabolischen Syndroms bei den Männern (RR 0.66, 95% KI 0.51-0.86,  $P = 0.002$ ) nicht aber bei den Frauen (RR 0.96, 95% KI 0.60-1.54,  $P = 0.866$ ), der Test auf einen Interaktionseffekt zeigt jedoch, dass die Unterschiede in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant waren ( $Z = -1.34$ ,  $p = 0.179$ ). Es zeigte sich keine Heterogenität der Studien in der männlichen Subgruppe ( $P = 0.235$ ,  $I^2 = 27.90\%$ ) aber eine substantielle Heterogenität der Studien in der weiblichen Subgruppe ( $P=0.002$ ,  $I^2 = 83.4\%$ ) (6).

(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**

(4) Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):219-28. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(5) Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Apr;29(2):301-309. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(6) Yang L, Lv X, Wei D, Yue F, Guo J, Zhang T. Metabolic syndrome and the risk of bone fractures: A Meta-analysis of prospective cohort studies. *Bone*. 2016 Mar;84:52-6. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

## 5.2.2 Rheumatologische Erkrankungen

### 5.2.2.1 Rheumatoide Arthritis

Eine rheumatoide Arthritis ist bei Frauen und Männern ein von der Knochendichte, einer Glukokortikoidtherapie und anderen klinischen Risikofaktoren unabhängiger, Risikofaktor für Frakturen (1-10). Für Wirbelkörperfrakturen besteht ein RR von 2.4 (95% KI 2.0-2.8), für Hüftfrakturen von einem RR 1.62 (95% KI 1.43-1.84) bis einem RR von 2.0 (95% KI 1.8-2.3) und bei Frauen mit einer HR von 1.6 (95% KI 1.2-2.2) für jegliche Fraktur) (1 – 3). Es gibt keine Angaben zu einer Reversibilität des Risikos. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Aktivität der Erkrankung, Grad der Behinderung, Ausmaß der Gelenksdestruktion und Auftreten von Frakturen (4, 5, 7). 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. Eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität scheint die Wahrscheinlichkeit von vertebrealen Frakturen bei Patienten mit RA zu senken gegenüber Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (11).

(1) 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**

(2) Dennison EM, 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 Jun;50(6):1288-93. **Evidenzgrad 2b Oxford**

(3) Kim SY, 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. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(4) 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. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(5) 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**

(6) Ørstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Høiseth 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**

(7) Başkan BM, Sivas F, Alemdaroğlu 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. **Evidenzgrad 3b Oxford**

(8) 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**

(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. **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**

(11) 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. **Evidenzgrad 3b Oxford**

### 5.2.2.2 Spondylitis ankylosans

Eine Spondylitis ankylosans ist mit einer mäßigen bis starken Erhöhung des Frakturrisikos verbunden (1-7). Eine Spondylitis ankylosans zeigt vor allem ein erhöhtes Risiko für klinische vertebrale Frakturen (OR 3.26; 95% KI 1.51-7.02) (2). Da dieses Risiko schon jüngere Patienten als in dieser Leitlinie behandelte betrifft, empfiehlt die Leitliniengruppe als Einzelfallentscheidung schon eine Diagnostik vor 50 Jahren bei der Frau und 60 Jahren beim Mann durchzuführen (7).

(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. **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**

### 5.2.2.3 Systemischer Lupus Erythematoses

Ein systemischer Lupus erythematosus (SLE) ist ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen. Ein systematischer Review und anschließende Metaanalyse von 21 Studien (15 Studien über die Kochendichte von SLE-Patienten und Kontrollen, 6 mit Frakturdaten) zeigt eine signifikant geringere Knochendichte in der SLE Gruppe (Gesamtkörper (gewichtete mittlere Differenz [WMD]) = -0.04; 95 % KI -0.06 bis -0.02;  $P < 0.001$ ), Femurhals (WMD = -0.06; 95 % KI -0.07 bis -0.04;  $P < 0.001$ ), LWS (WMD = -0.06; 95 % KI -0.09 bis -0.03;  $P < 0.001$ ), und Hüfte total (WMD = -0.05; 95 % KI -0.06 bis -0.03;  $P < 0.001$ ). Es zeigt sich zudem ein erhöhtes Frakturrisiko an allen relevanten Stellen (RR = 1.97, 95 % KI 1.20-3.25;  $P = 0.008$ ). Subgruppenanalysen nach Adjustierung zeigen, dass Patienten mit SLE ein erhöhtes relatives Risiko für Frakturen vor und nach der Adjustierung für mögliche Kofaktoren haben (unadjustiertes RR 2.07, 95 % KI 1.46-2.94;  $P < 0.001$ ; adjustiertes RR 1.22, 95 % KI 1.05-1.42;  $P = 0.01$ ). Das gilt sowohl für Hüftfrakturen (RR 1.99, 95 % KI 1.55-2.57;  $P < 0.001$ ), allgemein osteoporotische bedingte Frakturen (RR 1.36, 95 % KI 1.21-1.53;  $P < 0.001$ ) als auch vertebrale Frakturen (RR 2.97, 95 % KI 1.71-5.16;  $P < 0.001$ ) (1).

(1) Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, Gao W, Meng S, Liu Y, Liu R, Xu D. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1413-23. **Evidenzgrad 2-SIGN**

### **5.2.3 Gastroenterologische Erkrankungen**

#### **5.2.3.1 Zöliakie und chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

Ein systematischer Review von 16 fallkontrollierten und Cross-sektionalen Studien sowie Metaanalyse von 14 Studien (Alter der eingeschlossenen Patienten war zwischen 13 und 86 Jahren, die meisten Teilnehmer waren weiblich (52% - 100%)) zeigt in allen fallkontrollierten- und crossektionalen Studien ein RR für alle Frakturen von 1.92 (95% KI 1.29-2.84) für die Zöliakiegruppe. In der Metaanalyse aller prospektiven Studien bestand das RR 1.30 (95% KI 1.14-1.50, Heterogenität  $I^2=55.1\%$  = substantiell) für alle Frakturen; Die Hüftfrakturen waren in der Metaanalyse aller prospektiven Studien mit einem RR von 1.69 (95% KI 1.10-2.59, Heterogenität  $I^2=64.1\%$  = substantiell) erhöht, die peripheren Frakturen mit einem RR 2.09, (95% KI 1.42-3.08) erhöht (1). Die Evidenz für ein Antikörperscreening ist aber nach Auffassung der Leitliniengruppe nicht ausreichend begründet.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind gehäuft mit einem Vitamin D-Mangel assoziiert (siehe Kapitel 5.1.11 und Labor), insgesamt ist aber das relative Risiko für osteoporosetypische Frakturen  $< 1,5$  (Adjustierte HR 1.23 (95% KI 1.06-1.43) für jegliche Fraktur und 1.10 (95% CI 0.85-1.42) für Hüftfrakturen bei Frauen) (2). Laut Ansicht der Leitlinienkommission werden daher nicht in die Liste der zusätzlich zu berücksichtigenden Faktoren bei der Errechnung des Frakturrisikos aufgenommen. Auf den Vitamin D-Spiegel sollte aber bei diesen Patienten ein besonderes Augenmerk geworfen werden.

(1) Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;100(1):25-34. **Evidenzgrad 2-SIGN**

(2) 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 Nov 19;339:b4229 Evidenzgrad 2++ SIGN

### 5.2.3.2 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). Nach Adjustierung für die Knochendichte lässt sich allerdings kein erhöhtes Risiko mehr nachweisen (5).

(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  $> \text{ or } = 65$  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**

## 5.2.4 Neurologische Erkrankungen

### 5.2.4.1 Epilepsie und Antiepileptika

Eine Epilepsie bzw. eine Therapie mit Antiepileptika ist bei Frauen und Männern ein mäßiger bis starker Risikofaktor für Frakturen (RR für alle Frakturen ca 2, für proximale Femurfrakturen 5-6) (1-10). In einer Kohortenstudie mit über 63.000 Teilnehmern wurde für Frauen eine adjustierte HR bei Einnahme von Leberenzyminduzierenden Antiepileptika von 1.22 für jegliche Frakturen (95% KI 1.12-1.34;  $p < 0.001$ ) und 1.49 für Hüftfrakturen (95% KI 1.15-1.94;  $p = 0.002$ ) berechnet. Für Männer waren es für jegliche Frakturen eine HR von 1.09 (95% KI 0.98-1.20;  $p = 0.123$ ) und für eine Hüftfraktur 1.53 (95% KI 1.10-2.12;  $p = 0.011$ ). Ob das Frakturrisiko mit älteren, das Cytochrom P450 induzierenden, Medikamenten höher ist als mit anderen antiepileptischen Medikamenten, ist durch eine rezente Metaanalyse jedoch nicht gesichert (11). 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**
- (11) Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure.* 2013 Jan;22(1):37-42. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (12) Fraser LA, Burneo JG, Fraser JA. Enzyme-inducing antiepileptic drugs and fractures in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Res.* 2015 Oct;116:59-66. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

#### 5.2.4.2 Schizophrenie

Patienten mit einer Schizophrenie haben ein mäßig erhöhtes Frakturrisiko. Ein systematischer Review von 8 Studien (48.384 Patienten mit Schizophrenie und 3.945.783 Kontrollen) sowie Metaanalyse von 5 Studien (32.593 Patienten mit Schizophrenie und 138.186 Kontrollen, Alter zwischen 49.9 und 75.2 Jahren, 41% – 100% weiblich) zeigt eine Frakturrate von 5.54/1000 Personenjahren (95% KI 4.92-5.57) bei den schizophrenen Patienten und 3.48

(95% KI 3.39-3.64) in der Kontrollgruppe, was eine Inzidenzrate IRR von 1.72 (95% KI 1.24-2.39,  $I^2 = 49\%$ ,  $n = 168.914$ ) ergibt (1).

Statement	
Schizophrenie ist ein mäßiger Risikofaktor.	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(1) Stubbs B, Gaughran F, Mitchell AJ, De Hert M, Farmer R, Soundy A, Rosenbaum S, Vancampfort D. Schizophrenia and the risk of fractures: a systematic review and comparative meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. 2015 Mar-Apr;37(2):126-33 **Evidenzgrad 2+ SIGN**

#### 5.2.4.3 Apoplektischer Insult

Patienten nach einem apoplektischen Insult haben ein mäßig erhöhtes Frakturrisiko. In einem systematischen Review mit Metaanalyse von 13 Kohortenstudien (6 prospektiv, 7 retrospektiv) mit insgesamt 512.214 Schlaganfallpatienten (mittleres Alter der Patienten 58 bis 79 Jahre, mittlere Follow Up Zeit variierte zwischen 1.3 und 25 Jahre) traten Hüftfrakturen bei den Schlaganfallpatienten in 0.5 % bis 18.2 % auf. Basierend auf alle 13 Studien war die gepoolte Prävalenz an Hüftfrakturen 4.87 % (95 % KI 4.05-5.68 %) bei den Schlaganfallpatienten (signifikante Heterogenität mit  $I^2 = 99.3\%$ ,  $p < 0.000$ ). In 5 Studien wurde das Risiko für Hüftfrakturen erhoben. Das unadjustierte RR für Hüftfrakturen war 1.54 (95 % KI 1.06-2.25) mit hoher und signifikanter Heterogenität der Studien ( $I^2 = 97.6\%$ ,  $p < 0.000$ ). Die Subgruppenanalyse zeigt das Alter (RR 1.21; 95 % KI 1.12-1.30,  $p < 0.000$ ) und weibliches Geschlecht (RR 1.70; 95 % KI 1.44-1.96,  $p = 0.032$ ) als beeinflussende Variablen (Studienlage signifikant heterogen (Alter:  $I^2 = 97.8\%$ ,  $p < 0.000$ , Geschlecht:  $I^2=66.0\%$ ,  $p = 0.032$ ). Zusammenfassend scheint das Frakturrisiko erhöht, hier vor allem bei älteren Menschen und Frauen (1).

(1) Yuan ZC, Mo H, Guan J, He JL, Wu ZJ. Risk of hip fracture following stroke, a meta-analysis of 13 cohort studies. Osteoporos Int. 2016 Sep;27(9):2673-2679. **Evidenzgrad 2- SIGN**

#### 5.2.4.4 Alzheimer Erkrankung

Eine Alzheimer Erkrankung ist ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen. In einer Metaanalyse von 6 Kohortenstudien (137.986 Teilnehmer) zeigt sich ein zweifach erhöhtes Risiko für Frakturen (RR = 2.18, 95 % KI 1.64-2.90,  $P < 0.001$ ;  $I^2 = 91.4$  %) sowie in 5 Studien ein 2.5-faches Risiko für Hüftfrakturen (RR = 2.52, 95 % KI 2.26-2.81,  $P < 0.001$ ;  $I^2 = 25.2$  %) (1).

(1) Liang Y, Wang L. Alzheimer's Disease is an Important Risk Factor of Fractures: a Meta-analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2017 Jul;54(5):3230-3235. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

#### 5.2.4.5 Morbus Parkinson

Ein Morbus Parkinson ist mit einem mäßigen Frakturrisiko verbunden. Die Hüftfraktur ist mit 50% die häufigste Fraktur bei Parkinsonpatienten und kann mit einem erhöhten Sturzrisiko in Verbindung stehen (1). In einem systematischen Review und anschließender Metaanalyse zeigt sich, dass Parkinsonpatienten ein erhöhtes Risiko für Osteoporose haben (OR 2.61, 95% KI 1.69-4.03), wobei bei Frauen das Risiko doppelt so hoch erscheint. Gegenüber gesunden Kontrollen haben Parkinsonpatienten eine signifikant verminderte Knochendichte sowohl an der Hüfte als auch der LWS. Insgesamt wurde für alle Frakturen eine erhöhte OR errechnet (OR 2.28; 95% KI 1.83-2.83) wobei eine signifikante Heterogenität der Studien zu bemerken ist ( $I^2=68.6\%$ ,  $p < 0.000$ ) (2).

1) Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Apr;77(4):468-73

#### **Evidenzgrad**

2) Torsney KM, Noyce AJ, Doherty KM, Bestwick JP, Dobson R, Lees AJ. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Oct;85(10):1159-66. **Evidenzgrad SIGN 2**

### 5.2.5 Andere Erkrankungen

#### 5.2.5.1 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). 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. In einer Metaanalyse von 13 fallkontrollierten Studien war das Risiko für eine weitere Schenkelhalsfraktur nach stattgehabter Schenkelhalsfraktur bei einer kardialen Erkrankung höher (OR 1.33, 95% KI 1.00-1.78) (5).

(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) Liu S, Zhu Y, Chen W, Sun T, Cheng J, Zhang Y. Risk factors for the second contralateral hip fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2015 Mar;29(3):285-94. **Evidenzgrad 2- SIGN**

### 5.2.5.2 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. 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 H, 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. **Evidenzgrad 3b Oxford**  
(5) Pepe JI, 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**

### 5.2.5.3 Alkohol und alkoholische Lebererkrankung

Ein hoher Alkoholkonsum sowie eine alkoholische Leberzirrhose ist ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen. In einer Metaanalyse von 18 prospektiven Kohortenstudien mit 3.730.424 eingeschlossene Patienten (8 Studien rekrutierte Frauen und Männer, 4 nur Männer und 6 nur Frauen, in allen Studien war das Alter der Teilnehmer  $\geq 20$  Jahre, die Studiendauer rangierte zwischen 3 bis 30 Jahre. Eine Voraussetzung war, dass das Follow Up mindestens über 2 Jahre geführt wurde) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Hüftfrakturen zwischen Alkoholtrinkern und -nichttrinkern: gepooltes RR 1.03 (95 % KI; 0.91-1.15), mit hoher Heterogenität zwischen den Studien ( $p < 0.001$ ,  $I^2 = 72.6$  %). Es zeigt sich ein nichtlineares Verhältniss zwischen Alkoholkonsum und einem Risiko für Hüftfrakturen ( $p$  für die Nichtlinearität = 0.003). Verglichen mit Nichtdrinkern waren die gepoolten RRs für Hüftfrakturen 0.88 (95 % KI 0.83-0.89) für Probanden mit geringem Alkoholkonsum (0.01–12.5 g/Tag), 1.00 (95 % KI 0.85-1.14) mit moderatem Alkoholkonsum (12.6–49.9 g/Tag), und 1.71 (95 % KI 1.41-2.01) mit hohem Alkoholkonsum ( $\geq 50$  g/Tag) (jeweils keine signifikante Heterogenität der Studienlage ( $p$  zwischen 0.021 und 0.796,  $I^2$  zwischen 55.6% und 0%) (1).

In einer zweiten Metaanalyse von 15 Studien (10 Kohortenstudien, 5 Fallkontrollierte Studien) kamen 726 Studienteilnehmer in eine Analyse der Knochenbrüche, 470 in eine Auswertung der Osteoporose und 769 in die Analyse der Knochendichte. In 4 Studien wurden nur Patientinnen mit

Leberzirrhose eingeschlossen, 2 Studien schlossen Patienten mit nicht alkoholischer Leberzirrhose ein, in 5 wurde das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Leberzirrhose nicht spezifiziert. Das Alter der eingeschlossenen Männer und Frauen war von  $47 \pm 1.1$  bis  $65.2 \pm 11$  Jahren. In 6 eingeschlossenen Studien über die Beziehung zwischen alkoholischer Lebererkrankung und Knochenfraktur zeigte sich ein signifikantes RR von 1.94 (95% KI 1.35-2.79,  $p < 0.001$ ) für das Auftreten einer Knochenfraktur. Für das Auftreten einer Osteoporose zeigte sich kein signifikant erhöhtes RR (RR 0.85 (95% KI 0.52-1.38,  $p = 0.509$ ). Die Knochendichte war gegenüber der Kontrollgruppe nicht different (standardisierte mittlere Differenz (SMD) am femoralen Neck BMD: -0.172, 95% KI: -0.453 bis 0.110,  $p = 0.233$ ; SMD an der Wirbelsäule BMD: -0.169, 95% KI: -0.476 bis 0.138,  $p = 0.282$ ) (2).

(1) Zhang X, Yu Z, Yu M, Qu X. Alcohol consumption and hip fracture risk. *Osteoporos Int.* 2015 Feb;26(2):531-42. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(2) Bang CS, Shin IS, Lee SW, Kim JB, Baik GH, Suk KT, Yoon JH, Kim YS, Kim DJ. Osteoporosis and bone fractures in alcoholic liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 Apr 7;21(13):4038-47. **Evidenzgrad 2- SIGN**

#### **5.2.5.4 COPD**

Siehe Kapitel 5.1.9

#### **5.2.5.5 Anorexia nervosa**

Siehe Kapitel 5.1.10

### **5.3. Frakturrisiken durch eine medikamentöse Therapie**

#### **5.3.1 Hormonablative Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache**

Eine hormonablative Therapie und ein Hypogonadismus anderer Genese beim Mann mit einer reproduzierbaren Serumtestosteron-Konzentration  $< 200$  ng/ml 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, Rohrman 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) Mellström 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. **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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3908-15. **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 A, 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. **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, Thorneau TM, Khosla S. Fracture risk in men with prostate cancer: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2011 Aug;26(8):1808-15. **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 bis hoher Risikofaktor für Frakturen (relatives Risiko von ca. 2-6 für alle Frakturen einschließlich Schenkelhalsfrakturen) (1-13). 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. Weitere Studien wären nach Ansicht der Leitliniengruppe wünschenswert. Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Absetzen der Medikation ist nicht explizit gezeigt, aber nach Einschätzung der Leitliniengruppe grundsätzlich möglich.

Die Arbeitsgruppe ist der Meinung, dass eine Basisdiagnostik bei Frauen, die mit Aromatasehemmern behandelt werden, auch vor dem 60. Lebensjahr sinnvoll ist. An dieser Stelle möchten wir auch zu der AWMF S-III Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zum Mammakarzinom hinweisen.

(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, Moynour 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. **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. **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**

(10) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Effect of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of fractures in women with breast cancer. *Calcif Tissue Int*. 2008 May;82(5):334-40 **Evidenzgrad 1a Oxford**

(11) Schimdt N, Jacob L, Coleman R, Kostev K, Hadji P. The impact of treatment compliance on fracture risk in women with breast cancer treated with aromatase inhibitors in the United Kingdom. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jan;155(1):151-7

(12) Edwards B.J., Raisch D.W., Shankaran V., McKoy J.M., Gradishar W. Bunta A.D., Samaras a.T., Boyle S.N., West D.P., and Guise T.A. Cancer therapy associated bone loss: Implications for hipfractures in mid-life women with breast cancer *Clin Cancer Res*. 2011 February 1; 17(3): 560–568. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1595.

(13) Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, Amoroso V, Roca E, Maffezzoni F, Vassalli L, Rodella F, Formenti AM, Frara S, Maroldi R, Berruti A, Simoncini A. Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study *Bone* 97 (2017) 147–152.

### 5.3.3 Glukokortikoide

Das Ausmaß des Frakturrisikos ist bei einer oralen Glukokortikoidgabe abhängig von der Glukokortikoid-Dosis und Dauer der Anwendung und dementsprechend als mäßig bis hoch einzuschätzen. 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.,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 (1-7).

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 (8).

Das Frakturrisiko ist im Verlauf von einem Jahr nach Absetzen der Glukokortikoide zumindest teilweise reversibel (9). 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.

Eine inhalative hochdosierte Therapie mit Glukokortikoiden ist vermutlich ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen bei über 50-jährigen Personen mit COPD. Die Studienlage ist hier aber nicht konsistent (10-12) und dürfte spezifisch für die COPD gelten. In einer Metaanalyse von 7 RCTs und 11 Observationsstudien konnte für inhalative Kortikoide bei Asthma für Erwachsene (4 Observationsstudien, OR 1.09, 95% KI 0.45-2.62;  $I^2 = 76\%$ ) eine Assoziation für Knochenbrüche gefunden werden. Bei den Erwachsenen war eine Studie, die ein erhöhtes Frakturrisiko aufwies. Es zeigte sich keine Auswirkung auf die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und und Hüfte (13).

(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) 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. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (8) 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. **Evidenzgrad 3b Oxford**
- (9) Drummond MB, 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**
- (10) Loke YK, 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. **Evidenzgrad 1a Oxford**
- (11) 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**
- (12) Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015 Nov 24;5(11):e008554. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (13) 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. **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). 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

14.09.2017/JAE

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 Larochelière 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), Orthostase-auslösende Medikamente, und Neuroleptika 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. Nach stattgehabter Schenkelhalsfraktur ist bei Schwindel das RR für eine kontralaterale Schenkelhalsfraktur deutlich erhöht (OR 2.87; 95% KI 1.42-5.87) (7).

(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**
- (7) Liu S, Zhu Y, Chen W, Sun T, Cheng J, Zhang Y. Risk factors for the second contralateral hip fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2015 Mar;29(3):285-94. **Evidenzgrad 2- SIGN**

### 5.3.6 Depression / Antidepressiva

In einer Metaanalyse von 34 fallkontrollierten- bzw. Kohortenstudien über das Verhältnis von Antidepressiva (SSRI und trizyklische Antidepressiva) und Frakturen mit über 1.2 Millionen eingeschlossenen Individuen zeigte sich ein mäßig erhöhtes relatives Risiko für nicht vertebrale Frakturen, vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen (RR 1.42, 95% KI 1.34-1.51, RR 1.38, 95% KI 1.19-1.61 bzw. RR 1.47, 95% KI 1.36-1.58) (1). Betrachtet man SSRI alleine (Metaanalyse aus 13 fallkontrollierten- bzw. Kohortenstudien) so zeigt sich ein signifikant höheres relatives Risiko für alle Frakturen (RR 1.72 (95% KI 1.51-1.95)). Ein gleiches Ergebnis ergab sich bei Adjustierung für Depression und Knochendichte. In 2 Studien bei Frauen zeigte sich auch keine Verminderung der Knochendichte unter SSRI-Einnahme (2).

(1) Rabenda V, 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.**

(2) 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**

### 5.3.7 Antiepileptika

Siehe Kapitel 5.2.4.1

### 5.3.8 Opioide

Die Einnahme von Opioiden stellt einen mäßigen Risikofaktor für Frakturen dar. In einer Metaanalyse von 10 Observationsstudien (697.011 Patienten, Alter  $43 \pm 27$  (18 – 80 Jahre), Follow up zwischen 8 Monaten und 8 Jahren) zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen unter Opioiden (RR 1.54, (95 % KI 1.34-1.77). Erhebliche Heterogenität mit  $p < 0.000$ ,  $I^2 = 84.6$  %). Das ist sowohl in den Fallkontrollierten- als auch Kohortenstudien der Fall. In den prospektiven Kohortenstudien zeigte sich keine signifikante Heterogenität ( $P = 0.265$ ,  $I^2 = 24.4$  %) (1). Eine ältere Metaanalyse von 8 Kohortenstudien (500.819 eingeschlossene Patienten, mittleres Alter  $59 \pm 14$  years, Follow Up Zeit zwischen 464 Tagen und 10 Jahren) mit dem primären Outcome aller Frakturen zeigt ebenfalls ein erhöhtes RR unter Opioiden (RR 1.88 (95% KI 1.51–2.34), substantial heterogeneity  $p < 0.000$ ;  $I^2 = 85.6$ %). Als sekundäres Outcome (4 Kohortenstudien) zeigt sich auch eine deutliche Assoziation zur Hüftfraktur (RR 2.00 (95% KI 1.84-2.19), hier keine statistisch signifikante Heterogenität ( $p = 0.266$ ,  $I^2 = 24.4$ %)) (2). Opioide können zu einem erhöhten Sturzrisiko durch Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten, Schwindel und Sedierung führen. Zusätzlich aber wird eine Beeinträchtigung der Bildung von Sexualhormonen, also eine direkte Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels, diskutiert (3).

(1) Ping F, Wang Y, Wang J, Chen J, Zhang W, Zhi H, Liu Y. Opioids increase hip fracture risk: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2017 May;35(3):289-297. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(2) Teng Z, Zhu Y, Wu F, Zhu Y, Zhang X, Zhang C, Wang S, Zhang L. Opioids contribute to fracture risk: a meta-analysis of 8 cohort studies. *PLoS One.* 2015 Jun 1;10(6):e0128232. **Evidenzgrad 2- SIGN**

(3) Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev.* 2010 Feb;31(1):98-132. **Evidenzgrad SIGN**

### 5.3.9 Protonenpumpenhemmer

Die Langzeiteinnahme von PPI stellt einen schwachen bis mäßigen Frakturrisikofaktor dar. Die Problematik ist zusammengefasst in einem systematischen Review von 26 meist observationalen Studien ( $n = 17$ ) gefolgt von 8 RCTs sowie Metaanalyse. 14 Reviews inkludierten nur Erwachsene, 4 Erwachsene und Kinder. In 5 Reviews sind Frakturdaten angegeben, alle guter Qualität mit AMSTAR  $\geq 9$ . Für Wirbelkörperfrakturen unter PPI Einnahme wird eine OR von 1.16 (95% KI 1.02-1.32) bis 1.50 (95% KI 1.32-1.72), Hüftfrakturen eine OR von 1.23 (95% KI 1.11-1.36) bis 1.30 (95% KI 1.19-1.43), für eine jegliche Fraktur eine OR 1.20 (95% KI 1.11-1.30) bis 1.56 (95% KI 1.31-1.85) errechnet. Möglicherweise besteht ein höheres Risiko bei

längerfristiger Anwendung (über 3 Monate). Die NNH für Hüftfraktur wird mit 644 angegeben (1). Die Kausalität ist unklar. Eine veränderte Kalziumaufnahme scheint nach Ansicht der Leitliniengruppe als Mechanismus keine Bedeutung zu haben (2-4).

(1) Abramowitz J, Thakkar P, Isa A, Truong A, Park C, Rosenfeld RM. Adverse Event Reporting for Proton Pump Inhibitor Therapy: An Overview of Systematic Reviews. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Oct;155(4):547-54. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(2) 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**

(3) 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**

(4) 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**

### 5.3.10 Schleifendiuretika

Die Einnahme von Schleifendiuretika stellt einen schwachen Risikofaktor für Frakturen dar. Eine Metaanalyse von 13 Studien (4 Kohortenstudien und 9 Fall-Kontrollierte Studien, 842.644 eingeschlossene Patienten) zeigt für Patienten mit Schleifendiuretika ein höheres relatives Risiko für Frakturen gegenüber Patienten ohne Schleifendiuretika (RR 1.15 (95 % KI 1.04-1.26;  $p < 0.01$ )). Es zeigt sich eine hohe Heterogenität zwischen den Studien ( $p < 0.01$ ;  $I^2 = 80.5$  %). Eine Analyse der Frakturlokalisierung ergab ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen (RR 1.14; 95 % KI 1.08-1.19;  $p < 0.01$ ), und keine Assoziation zu Unterarm- oder Handgelenksfrakturen (RR 0.99; 95 % KI 0.93-1.05;  $p < 0.01$ ) (1). Aufgrund des insgesamt geringen Risikos und der Unsicherheiten bezüglich der Interaktion mit anderen Risikofaktoren empfiehlt die Leitliniengruppe keine Berücksichtigung als Risikofaktor für die Diagnostik und die Therapieentscheidung.

(1) Xiao F, Qu X, Zhai Z, Jiang C, Li H, Liu X, Ouyang Z, Gu D. Association between loop diuretic use and fracture risk. *Osteoporos Int.* 2015 Feb;26(2):775-84. **Evidenzgrad 2++ SIGN**

### 5.3.11 Kontrazeptiva

In einem Cochrane Review und Metaanalyse von 14 Beobachtungsstudien (7 fallkontrolliert und 7 Kohortenstudien) mit 445.979 eingeschlossenen Patientinnen (mittleres Alter zwischen 20 und 87 Jahre, alle Hormoneinnahmen wurden als Kontrazeptiva und nicht als Hormonersatztherapie eingenommen) zeigen sich für kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK, 6 Studien) eine geringe Assoziation mit einem Frakturrisiko. Eine Kohortenstudie zeigt für Frauen, die jemals eine KOK verwendet haben, ein erhöhtes Risiko für alle Frakturen (RR 1.20, 95% KI 1.08-1.34), in einer fallkontrollierten Studie konnte kein Zusammenhang festgestellt werden ausser bei KOK über 10 Jahre und länger (OR 1.55, 95% KI 1.03-2.33), in einer weiteren fallkontrollierten Studie wurde nur ein erhöhtes Risiko gezeigt für Frauen, die 10 oder mehr Verschreibungen erhielten (OR 1.09, 95% KI 1.03-1.16). In einer Kohortenstudie von postmenopausalen Frauen wurde kein erhöhtes Risiko für KOK-Benutzerinnen erhoben nach Ausschluss von Frauen mit schon stattgehabter Fraktur. Zwei weitere Studien ergeben keine Evidenz für eine Assoziation KOK-Einnahme und Frakturen. In einer Kohortengruppe zeigten sich einzelne Subgruppen mit erhöhtem Risiko, so z.B. bei längerer Einnahme oder einzelnen Intervallen seit der Einnahme. Eine fallkontrollierte Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für eine Fraktur nur bei jungen Frauen mit weniger als durchschnittlicher Einnahme (1). Eine weiter aktuelle Fall-Kontrollstudie mit 26.455 KOK Patientinnen konnte nach einer multivariaten logistischen Regression ein um 19%, signifikant erniedrigtes Risiko unter Anwendung von KOK nachweisen. Das Risiko fiel deutlich in Abhängigkeit von der Einnahmedauer ab (2).

Für Depot-medroxyprogesteron-acetat (DPMA) wurden 2 Studien herangezogen. Eine berichtet über ein erhöhtes Frakturrisiko für Frauen, die DPMA jemals benutzten (OR 1.44, 95% KI 1.01-2.06), länger als 4 Jahre benutzen (OR 2.16, 95% KI 1.32-3.53), und für Frauen die über 50 Jahre alt sind. Die zweite Studie berichtet ein erhöhtes Risiko, falls jemals DPMA in der Vergangenheit eingenommen wurde, so bei ein bis zwei Verschreibungen mit einer OR von 1.17 (95% KI 1.07-1.29) und für laufende Benutzerinnen von 3 bis 9 Verschreibungen (OR 1.36, 95% KI 1.15-1.60) oder 10 und mehr (OR 1.54, 95% KI 1.33-1.78) (1). Eine weiter aktuelle Fall-Kontrollstudie konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko unter der Anwendung von DMPA nachweisen. Hierbei zeigte sich bei Frauen <30 Jahren eine adjustierte OR von 3.04 (95% KI 1.36-6.18) während Frauen zwischen 30-44 Jahren unter der Anwendung von DMPA eine nur leichte Erhöhung mit einer adjustierten OR von 1.34 (95% KI 0.82-2.19) aufwiesen (3).

Insgesamt sind die Effekte heterogen und gering, so dass die Leitliniengruppe keine Einbeziehung bei der Beurteilung des Frakturrisikos empfiehlt. An dieser Stelle möchten wir auch zu der AWMF S-III Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur hormonalen Kontrazeption hinweisen.

- (1) Lopez LM, Chen M, Mullins Long S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 21;(7):CD009849. **Evidenzgrad 2++ SIGN**
- (2) Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral contraceptive use and fracture risk-a retrospective study of 12,970 women in the UK. *Osteoporos Int.* 2017 Aug;28(8):2349-2355. doi: 10.1007/s00198-017-4036-x. Epub 2017 Apr 13 **Evidenzgrad 2a Oxford**
- (3) Kyvernitakis I, Kostev K, Nassour T, Thomasius F, Hadji P. The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a case-control study from the UK. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):291-297. doi: 10.1007/s00198-016-3714-4. Epub 2016 Jul 26 **Evidenzgrad 2a Oxford**

### **5.3.12 Hyperthyreosis factitia**

Siehe Kapitel 5.2.4

## **5.4 Sonstige klinische und medikamentöse Risiken**

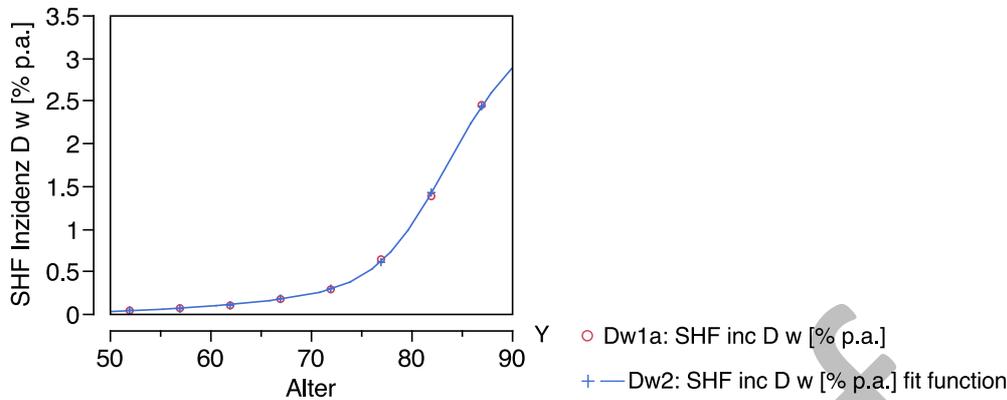
Es gibt weitere seltene Formen von Erkrankungen oder Konditionen mit einem erhöhten Frakturrisiko, die hier nicht aufgeführt sind. Beispiele hierfür sind z. B. verschiedene andere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, von denen in der DVO-Leitlinie 2014 aufgrund der Häufigkeit und der Evidenzlage nur die Rheumatoide Arthritis, die Spondylitis ankylosans und der Systemische Lupus Erythemathodes aufgeführt sind oder verschiedene andere neurologische Erkrankungen oder angeborene Erkrankungen. Andere, wie die Aortenkalzifikation, die, so ausgeprägt, einen mäßigen Risikofaktor für Frakturen darstellt, sind mit anderen Erkrankungen assoziiert und im klinischen Alltag nicht quantifizierbar und haben daher hier ebenfalls keine Aufnahme erfahren. 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, ggf. unter Zuhilfenahme der Empfehlungen der jeweiligen in Bezug auf diese Frakturrisiken involvierten Fachgesellschaften.

## **5.5. Beurteilung des Frakturrisikos aufgrund epidemiologischer Daten in Deutschland und der genannten Risikofaktoren**

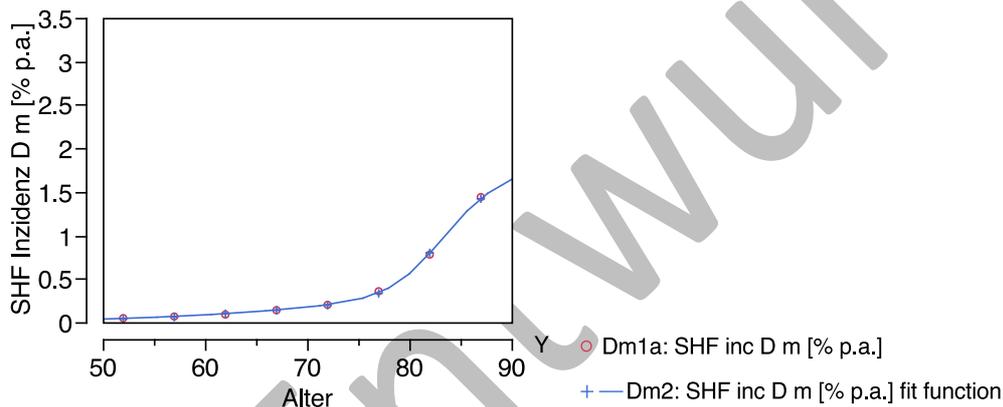
Die Hüft-Frakturinzidenzdaten (SHF) basieren auf Krankenhausdaten, die von der AG A. Icks ausgewertet wurden. Für 2004 und 2010 sind diese veröffentlicht worden, dem DVO Modell

liegen die neuesten Daten aus 2011 zu Grunde, die von der AG Icks zur Verfügung gestellt wurden.

Frauen



Männer:

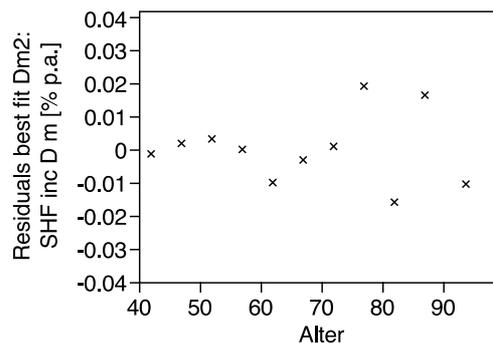
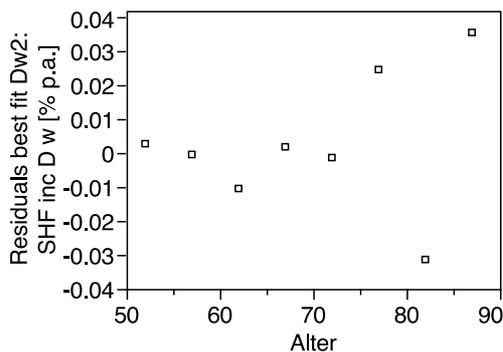


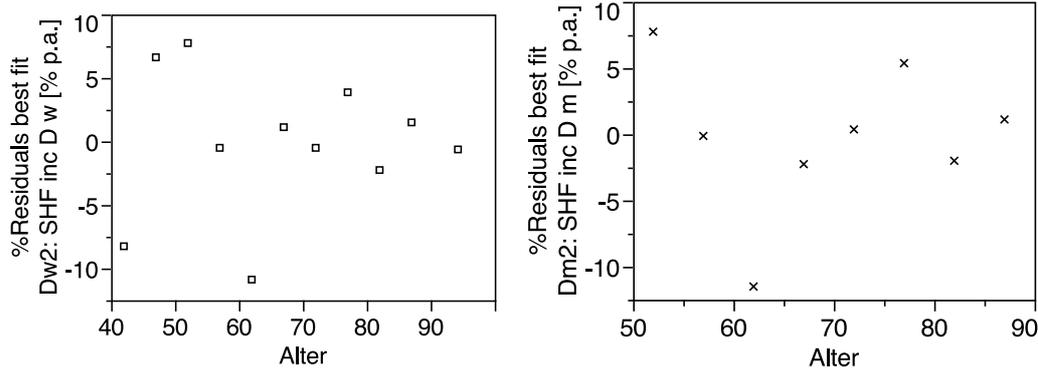
5.5.1. Validierung

5.5.1.1. Restfehler

Zur Überprüfung der Güte der Hüftfrakturfits wurden die Abweichungen der Kurve von den Einzeldaten ausgewertet.

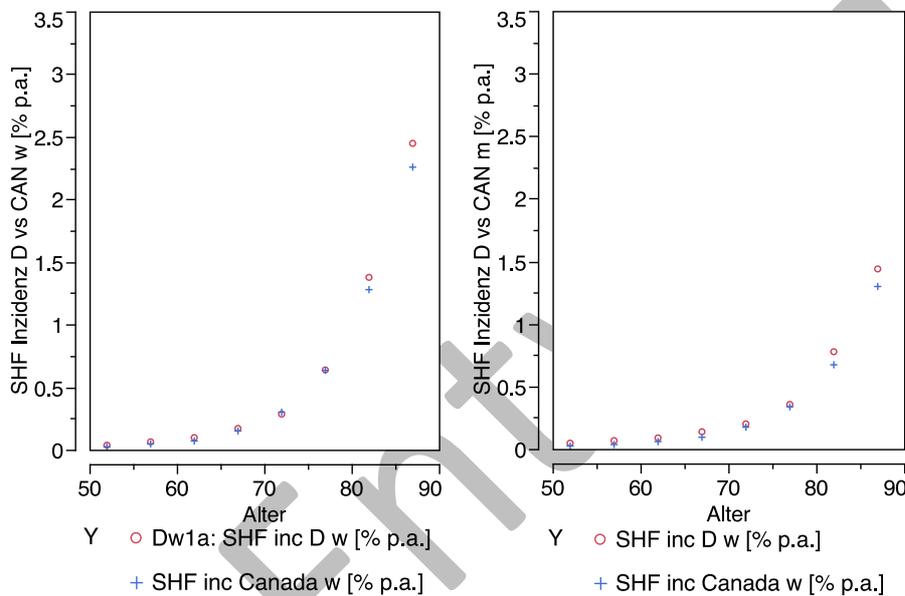
Die Exaktheit des Hüftfrakturfits von besser als absolut  $\pm 0.04\%$  p.a. (Residuals, siehe anbei) oder  $\pm 11\%$  relativ (siehe Abb unten) erscheint ausreichend.





### 5.4.1.2. Vergleich mit anderen Daten und Ländern

Gute Übereinstimmung mit kanadischen Daten (s. nachf. Abb.): Also sollte auch das Verhältnis SHF zu WKF wie für Canada etabliert eine gute Näherung für D sein. Dies wird im nachfolgenden Kapitel durchgeführt.



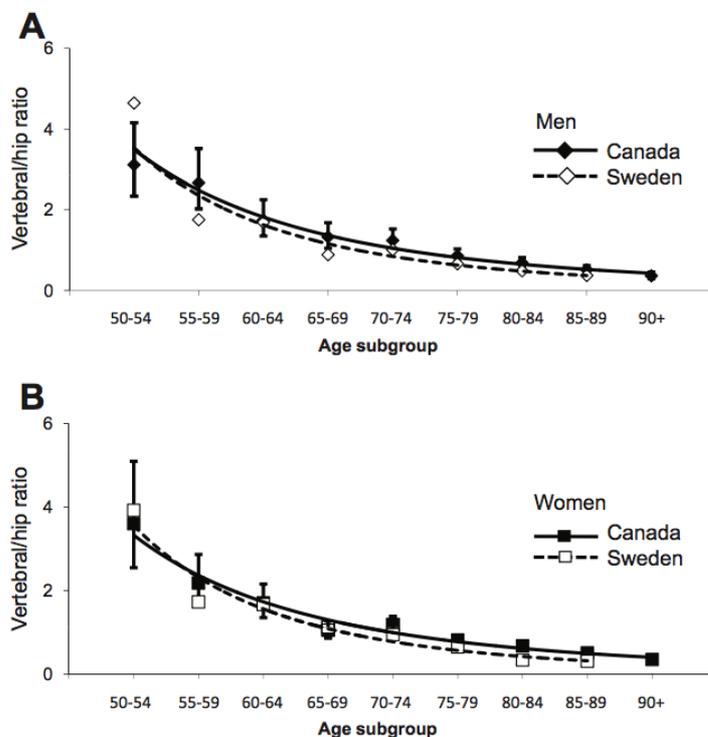
### 5.4.2. WKF Inzidenz

Inzidenzdaten zu Wirbelkörperfrakturen (WKF) gibt es für Deutschland nur in begrenztem Umfang. Insofern wurde versucht, die vorhandenen deutschen Daten mit internationalen Daten zum Verhältnis von Wirbelkörper- zu Hüftfrakturen zu vergleichen, um daraus, zusammen mit den deutschen Hüftfrakturinzidenzdaten, die validesten Schätzungen abzuleiten. Man geht dabei also davon aus, dass das Verhältnis der Frakturarten international näherungsweise ähnlich ist. Dieser Ansatz wird zunächst für klinisch manifeste, danach für radiologisch über morphometrische Kriterien nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen durchgeführt.

### 5.4.3. Modellierung

#### a) klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen im Verhältnis zu Hüftfrakturen

In einer Analyse aus der Arbeitsgruppe um W.D. Leslie wurden die Manitoba Daten (Altersabhängigkeit des Verhältnisses von klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen zu Hüftfrakturen) mit den dem FRAX<sup>®</sup> zu Grunde liegenden geglätteten schwedischen Daten (Malmö Wirbelkörperfrakturen im Verhältnis zu schwedischen Hüftfrakturen) verglichen >ref Lam et al. JBMR 2014<. Die Unterschiede zwischen den beiden Studien und zwischen den Geschlechtern waren gering (Abb. XXX, Abb. 2 aus Lam et al.2014))



**Fig. 2.** Clinical vertebral to hip fracture ratios by age subgroup for (A) men and (B) women. Swedish data are from Kanis and colleagues.<sup>(5)</sup>

Bezugnehmend auf diese von Lam et al. analysierten Daten wurde das Verhältnis klinischer Wirbelkörperfrakturen zu Hüftfrakturen aus Manitoba in einer über Männer und Frauen gemittelte Kurve den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.

Die Kurve für die Manitoba Daten ist gegeben durch (pers. Kommunikation W.D. Leslie):  
Verhältnis klin. Wirbelkörperfrakturen / Hüftfrakturen =  $5577031 \cdot \text{Alter}^{-3,6197}$

#### b) Radiologisch nachgewiesene Wirbelkörperfrakturen im Verhältnis zu klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen

Hier gibt es 2 internationale Studien für Frauen und eine für Männer, aus denen das Verhältnis von radiologisch über morphometrische Kriterien nachgewiesene inzidente

Wirbelkörperfrakturen (rWKf) zu klinisch manifesten inzidenten Wirbelkörperfrakturen (kWKf) abgelesen werden kann.

#### **Inzidenzdaten der FIT Studie**

Anhand von Daten aus dem *vertebral fracture arm* der FIT Studie (RCT) haben Black et al. in der Placebogruppe (n=965) ein Verhältnis von 145 rWKf zu 50 kWKf ermittelt, also ein Faktor von 2.9 >Black 1996<. Als Kriterium für inzidente Frakturen wurde eine Abnahme einer WK Höhe um  $\geq 20\%$  und mindestens 4mm gewählt, plus Kontrolle durch einen Radiologen (HKG).

#### **Inzidenzdaten der SOF Studie**

Für diese Observationsstudie haben Nevitt et al. eine Inzidenzrate von 371 rWKf zu 101 kWKf berichtet, also einen Faktor von 3.7. Das Kriterium war das gleiche wie in der FIT Studie.

#### **Inzidenzdaten der MrOs Studie**

Für diese Observationsstudie haben Schousboe et al. eine Inzidenzrate von 1.0% p.a. für rWKf (196/4309/4.6y) zu 0.30% für kWKf (202/5831/11.5y) berichtet, also einen Faktor von 3.3.

Somit liegt sowohl für Frauen (MW aus beiden Studien) als auch für Männer ein Verhältnis von 1:3.3 für inzidente kWKf zu inzidenten rWKf vor (**30% aller inzidenten rWKf sind klinisch manifest, gemäß zentral qualitätsgesicherter Analyse**).

Laut Fink et al. macht es einen Unterschied, ob kWKf lokal oder mit zentraler Expertise diagnostiziert werden >Fink 2005<. So traten in der FIT Studie unter 6084 Frauen:

**an 330 Frauen 446 inzidente rWKf auf.**

**an 97 Frauen kWKf gemäß zentral qualitätsgesicherter Expertise auf**

**an 136 Frauen kWKf gemäß lokaler Expertise auf.**

Es wurde die Inzidenz kWKf bei lokaler Analyse um 29% überschätzt. Auch die Manitobadaten beruhen auf lokaler Analyse.

Um also von den Manitobadaten für kWKf auf rWKf schließen zu können, muss ein Faktor **rWKf/kWKf** von  $0.71 \times 3.3 = 2.4$  aufgeschlagen werden.

Es gibt weitere Daten in der Literatur, die anstelle des Anteils von 30% von kWKf an rWKf andere, geringere Werte aufzeigen. So wird von Lindsay et al. 23% für 4 Daten zur Placebogruppe der Risedronatstudien berichtet >Lindsay 2001<, allerdings sind hier großzügigere Kriterien für rWKf angewendet worden (15% Höhenverlust & semiquantitative

Bestätigung nach Genant & Adjudikation >Harris 1999<. Damit ist der geringere Anteil kWKf erklärbar.

Ebenso sind erwartungsgemäß Daten, die sich nicht auf ausschließlich die Placebogruppe beziehen ebenfalls mit einem höheren Faktor behaftet. Der Grund liegt hier darin, dass die Frakturreduktion von kWKf generell etwas höher als bei rWKf liegt, somit wird der Unterschied in der Therapiegruppe größer. Somit können die oben angesetzten Daten mit guter Begründung angewendet werden.

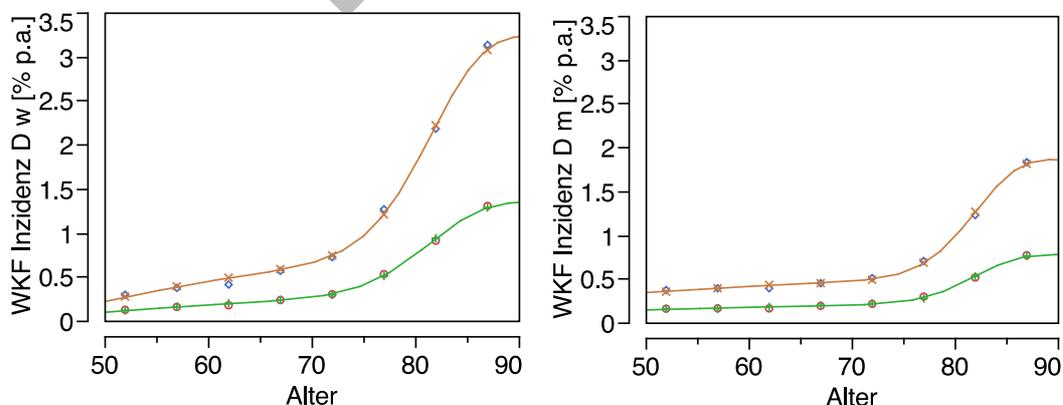
Selbstverständlich stellt der Faktor von 2.4 nur eine begrenzt genaue Schätzung dar. Jedoch verschiebt eine Justierung im Faktor die Inzidenzkurven nur linear, was keinen komplexen Einfluss auf das Frakturmodell hat. Die Schwellen zur Indikation zur Basisdiagnostik bzw. Therapieindikation würden etwas höher oder niedriger liegen. Ginge man von den beiden individuellen Werten aus der FIT bzw. SOF Studie aus, so würde sich z.B. eine 30%ige Schwelle auf  $2.9/3.3 \times 30\% = 26\%$  bzw.  $3.7/3.3 \times 30\% = 34\%$  ändern, was eine begrenzte Adaptation darstellt.

### Frauen

Damit ergibt sich die in der nachstehenden Abb.XXX dargestellte erwartete Inzidenz für klinische Wirbelkörperfrakturen für Frauen in Deutschland und ein um den Faktor 2.4 höherer Wert für radiologische Wirbelkörperfrakturen bei Frauen (Abb. XXX links).

### Männer

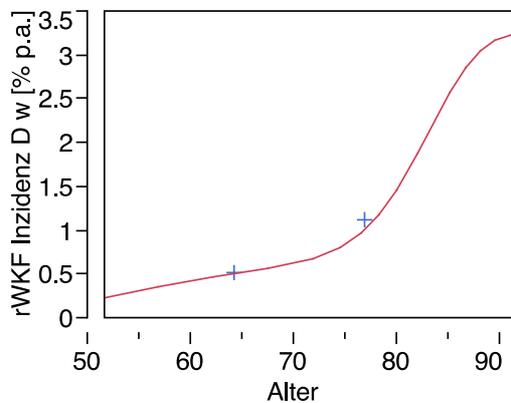
Entsprechend lautet die in der nachstehenden Abb. XXX dargestellte Verlauf für inzidente kWKf für Männer und ein um den Faktor 2.4 höherer Wert für radiologische Wirbelkörperfrakturen bei Männern (Abb XXX rechts)



- |   |   |
|---|---|
| Y ○ Dw3: kWKF D w [% p.a.]              | Y ○ Dm3: kWKF D m [% p.a.]              |
| + — Dw4: kWKF D w [% p.a.] fit function | + — Dm4: kWKF D m [% p.a.] fit function |
| ◇ Dw7: rWKF D w [% p.a.]                | ◇ Dm7: rWKF D m [% p.a.]                |
| × — Dw8: rWKF D w [% p.a.] fit function | × — Dm8: rWKF D m [% p.a.] fit function |

#### 5.4.4. Validierung

In der OPUS Studie wurden folgende Daten für inzidente rWKF bei Frauen ermittelt (nur B und KI). Auf Grund begrenztem sample size sind nur 2 Gruppen bildbar, die in guter Übereinstimmung mit dem Modell sind (nachf. Abb). Es liegen keine Männerdaten aus Deutschland vor.

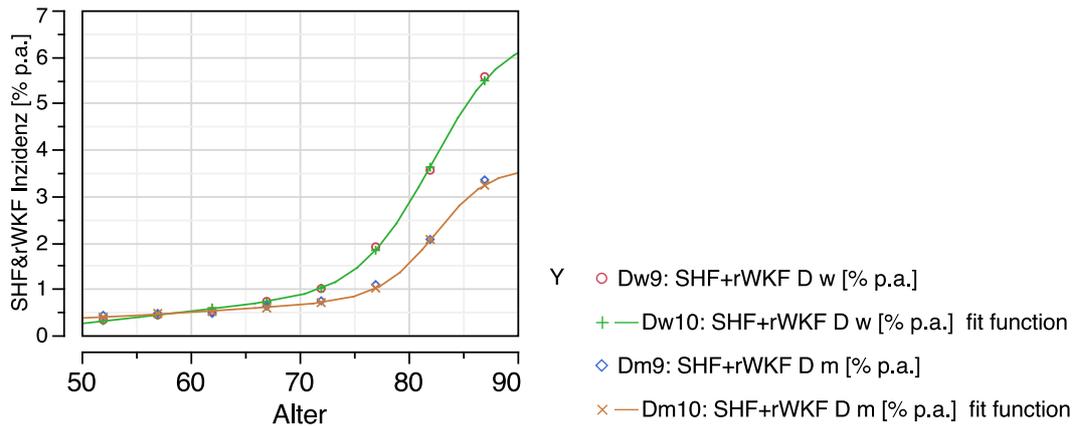


#### 5.4.5. SHF & rWKF Inzidenz

Aus der Summe der Inzidenzen für SHFs und rWKF s ergibt sich das Kriterium an Hand dessen die Schwellenwerte für die Indikation zur Basisdiagnostik bzw. zur Therapie definiert werden.

... in der Normalbevölkerung

Der Altersverlauf für Männer und Frauen in der Normalbevölkerung, also mit der durchschnittlichen Anzahl von Risikofaktoren, ist in der nachfolgenden Abb. XXX dargestellt.



... für Personen ohne Risikofaktoren

Eine Person, die tatsächlich keine Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen aufweist, hat ein niedrigeres Frakturrisiko als das in der vorstehenden Abb. XXX dargestellte. Für die DV0 LL wurde anhand von OPUS Daten der durchschnittliche Unterschied, ausgedrückt als Faktor  $RR_{RF}$  ermittelt („Frakturrisiko Modellierung 140220 mit Komm acc.docx“, Kapitel 2). Dabei wurde ein gewichteter Mittelwert pro Altersgruppe errechnet, basierend auf der Summe der relativen Risiken vorliegender Risikofaktoren gewichtet mit der Häufigkeit ihres Vorkommens in der Normalbevölkerung.

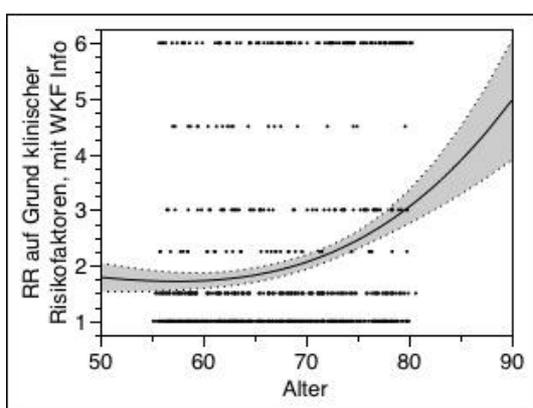
### Art und Anzahl klinischer Risikofaktoren in der Normalbevölkerung

Auszüge aus Kapitel 2.3 von „Frakturrisiko Modellierung 140220 mit Komm acc.docx“

Berechnet man aus Häufigkeit und Höhe des relativen Risikos der OPUS Daten einen gewichteten Mittelwert des relativen Risikos, so ergibt sich, dass Frauen im Durchschnitt ein relatives Frakturrisiko auf Grund klinischer Risikofaktoren haben, das im Alter von 55-59 Jahren bei etwa 1,8 und im Alter von 75-79 Jahren bei 2,7 liegt.

...

Über den Altersbereich von 80-90 Jahren liegen aus OPUS keine Daten vor, ebenso nicht für Männer. Abb. 7 zeigt die entsprechenden und extrapolierten Daten für Frauen, mit entsprechend größeren Unsicherheiten im Alter von über 80 Jahren, Abb. 7a für den Fall, dass der Wirbelkörperfrakturstatus bekannt ist.

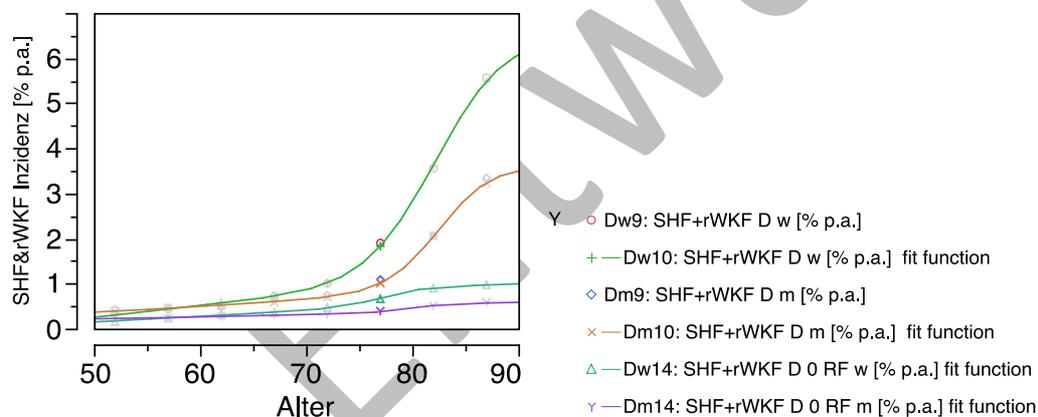


**Abb. 7** Durchschnittliches relatives Risiko auf Grund klinischer Risikofaktoren in der OPUS Population von Berlin und Kiel, mit Kenntnis des Wirbelkörperfrakturstatus

### Frakturrisiko in Abhängigkeit von Art und Anzahl klinischer Risikofaktoren

Der gewichtete Mittelwert des  $RR_{RF}$  wurde für Männer wie Frauen zur Abschätzung der Altersabhängigkeit des durchschnittlichen Frakturrisikos von Personen ohne Risikofaktoren angewendet (Division der Daten aus Kapitel 0 durch diesen altersabhängigen gewichteten Mittelwert). Das Ergebnis zeigt die nachfolgende Abb. XXX, oben die Kurven für den Populationsdurchschnitt Frauen, darunter Männer, darunter wenn kein Risikofaktor vorliegt für Frauen, darunter Männer.

Es zeigt sich, dass durch die OPUS Studie das erfasste Risikofaktorprofil so weitgehend abgedeckt wird, dass nur ein geringer altersassoziierter Anstieg überbleibt, der nicht erfasste Risiken reflektiert.



Was die Evidenz anbelangt, so ist für praktisch alle kRF bekannt, ob sie unabhängig von der Knochendichte und Alter sind. Für viele ist auch bekannt, ob sie unabhängig vom Wirbelkörperfrakturrisiko sind. Somit kann mit guter Evidenz abgeschätzt werden, ob das Risiko des Patienten die konsentrierte Frakturschwelle überschreitet.

#### Für das Risikomodell gelten daher folgende Prämissen:

- Fokus auf SHF und WKF, als die mit dem größten Leidensdruck, Verlust an Lebensqualität und Unabhängigkeit und Kosten einhergehenden Frakturen.

- Fokus auf SHF und WKF als den Frakturen mit RF mit den stärksten Risikogradienten. Eine Vermischung der Gradienten über MOF schwächt diese naturgemäß ab und verschlechtert damit die prädiktive Kraft (G. FitzGerald et al., J Clin Endocrinol Metab 2014, 99(3):817– 826).
- 2-stufiges Verfahren mit Indikation zu Basisdiagnostik und spez. Therapie.
- Differenzierung des Schweregrads von WK Frakturen
- Flexibel erweiterbar durch neue Risikofaktoren (RF)

Entsprechend diesen Prämissen wird der neue DVO-Score errechnet. Hierfür wird sowohl ein online- Risikorechner erstellt als auch eine Papierversion, aus der die empfohlenen Schwellen für die Basisdiagnostik und eine spezifische Therapie ersichtlich sind.

[Literaturzitate]

## 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 (SD) Abnahme 2,6 (2,0-3,5) für Hüftfrakturen, 1,8 (1,1-2,7) für vertebrale Frakturen und 1,6 (1,4 – 1,8) für alle Frakturen. Bei einer DXA-Messung an der LWS betrug das relative Frakturrisiko pro SD Abnahme 1,6 (1,2-2,2) für Hüftfrakturen, 2,3 (1,9-2,8) für vertebrale Frakturen und 1,5 (1,3-1,8) für alle Frakturen (1).

In einer Metaanalyse von Johnell et al mit 9891 Männern und 29.082 Frauen von 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 Altern von 55 Jahren betrug das relative Frakturrisiko bei einer DXA-Messung am Femurhals pro SD-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).

In der Rotterdamstudie betrug der Risikogradient für Messungen am Femurhals für Hüftfrakturen 2,1 (1,7-2,5) für Männer und 2,3 (1,6-3,3) für Frauen, für Wirbelkörperfrakturen 1,8 (1,3-2,4) für Männer und 1,9 (1,6-2,4) für Frauen und für klinischen Frakturen 1,4 (1,2-1,6) für Männern und 1,5 (1,4-1,6) für Frauen (Evidenzgrad 1b); für Messungen an der Wirbelsäule lag der Risikogradient für Wirbelkörperfrakturen bei 2,6 (1,8-3,7) für Männer und 2,2 (1,7-2,7) für Frauen (3).

Die Frakturvorhersage einer einmaligen DXA-Knochendichtemessung bleibt für einen langen Zeitraum gültig wird aber schwächer. In der SOF Studie betrug das relative Hüftfrakturrisiko in den ersten fünf Jahren nach einer DXA-Messung am Femurhals pro SD Abnahme 2,6 (2,2-3,0) und nach 20 - 25 Jahren 1,8 (1,4-2,4) (4).

<b>Empfehlung</b>	
Eine Knochendichtemessung mittels DXA soll Teil der Basisdiagnostik bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko sein.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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**

(4) Black MD, Cauley JA, Wagman R, Ensrud K, Fink HA, Hillier TA, Lui LY, Cumming SR, Schousboe JT, Napoli N. The Ability of a Single BMD and Fracture History Assessment to Predict Fracture Over 25 Years in Postmenopausal Women: The Study of Osteoporotic Fractures. JBMR. 2017. **Evidenzgrad 1a Oxford**

### 6.1.2. 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, Fønnebo 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. 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. TBS ist keine direkte

Messung der Knochenmikroarchitektur, korreliert aber in invitro Studien mit Parametern wie Anzahl der Trabekel (Tb.N) und Trabekelabstand (Tb.Sp), die die dreidimensionale Trabekelarchitektur charakterisieren. TBS ist ein zusätzlicher Parameter, der optional aus der Analyse von DXA Scans bestimmt werden kann. Ergebnissen In 7 prospektiven Studien mit insgesamt mehr als 50000 Männern und Frauen wurden Risikogradienten für Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und Major Fractures zwischen 1,2 und 1,6 gefunden (1,2). Nach Adjustierung auf BMD verringerten sich die Risikogradienten um etwa 0,2, blieben aber signifikant (2). In einer Metaanalyse (3) betrug der mittlere Risikogradient für Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 90 Jahren für Hüftfrakturen 1,4 (1,3-1,6) und für Major Fractures 1,4 (1,3-1,5). Der Risikogradient verringerte sich aber mit dem Alter, so nahm der Risikogradient für Hüftfrakturen von 1.51 im Alter von 50 Jahren auf 1.31 im Alter von 90 Jahren ab.

Der TBS kann nach Ansicht der Leitliniengruppe optional als Risikofaktor in die Bestimmung des 10-Jahresfrakturrisiko einbezogen werden. Basierend auf den Daten der Metaanalyse (2) 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.

Empfehlung	
Der Trabecular Bone Score (TBS) kann Teil der Untersuchung bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko sein.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> 1+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Empfehlung	
Wenn das Ergebnis eines Trabecular Bone Score (TBS) vorliegt, soll es bei der Bestimmung des Frakturrisikos einbezogen werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(1) Harvey NC, Gluer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos BM, Reginster JY, Rizzoli R, and Kanis JA. Trabecular bone

score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone 2015; **78**:216-24. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, and Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. J Clin Densitom 2015; **18**(3):309-30. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Gluer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren O, Lorentzon M, Mellstrom D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, and Kanis JA. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. J Bone Miner Res 2016; **31**(5):940-8. **Evidenzgrad 1a Oxford**

## 6.2 CT-basierte Verfahren

### 6.2.1 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) In einer Case-Kohortenanalyse von 306 Männern der MrOS Studie variierte der Risikogradient allerdings 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. Dieser Wert ist 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. Ein stark erniedrigter BMD-Wert (trabekulär L1-3 < 80 mg/ml) aus einer bereits vorliegenden QCT Messung soll aber bei der Abschätzung des Frakturrisikos berücksichtigt werden (3).

<b>Empfehlung</b>	
Eine QCT Untersuchung der Wirbelsäule zur Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen soll nicht in der Routineanwendung bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko eingesetzt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A/A
	<b>Evidenzgrad</b>

Wenn das Ergebnis einer QCT vorliegt, soll ein stark erniedrigter absoluter Wert* bei der Bestimmung des Frakturrisikos einbezogen werden.	1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

\* trabekulär L1-3 < 80 mg/ml

(1) Wang X, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, Jekir M, Christensen J, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll E, Black DM, Keaveny TM. Prediction of new clinical fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res* 2012, 27 (4), 808-816.

(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) Felsenberg, D. and Gowin, W., [Bone densitometry by dual energy methods]. *Radiologe*. 39 (1999) 186 – 193.

## 6.2.2 QCT und CTXA am proximalen Femur zur Vorhersage von Hüftfrakturen

Für QCT-Messungen am proximalen Femur gibt es zwei prospektive Daten zur Hüftfrakturrisikoabschätzung (1, 2) bei Männern und Frauen. Allerdings handelt es sich hier jeweils um retrospektiven Case Kohorten Analysen mit Risikogradienten von 3,6 (95 KI: 2,3-5,4) (1) und 2,9 (95 KI: 2,1-4,0) (2) für ältere Männer und 1,9 (95 KI: 1,4-2,6) (2) für postmenopausale Frauen. In der Analyse der MrOS Studie (1) wies allerdings auch die DXA-Messung einen sehr hohen Risikogradienten von 4,1 auf. Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist 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. Diese Einschätzung wird durch Richtlinien der International Society on Clinical Densitometry (ISCD) (3) bestätigt, die nach Auswertung weiterer Querschnittsstudien zusammenfasst, dass die QCT Messung der trabekulären BMD Messung das Hüftfrakturrisiko in etwa genauso gut bestimmt wie die DXA Messung Gesamtfemur. Risikogradienten für integrale und kortikale BMD Messungen mit QCT an der Hüfte waren etwas geringer.

Aus QCT Messungen an der Hüfte können mit Hilfe des sogenannten CTXA (Computed Tomography X-Ray Absorptiometry) Verfahrens projektive Bilder berechnet werden. Bei entsprechender Normierung (4) können daraus DXA-äquivalente Knochenflächendichtewerte von Femurhals und Gesamtfemur und daraus abgeleitete T-Scores ermittelt werden. Mit der CTXA Software von Mindways können bei Verwendung von NHANES III als Referenzdaten damit T-scores berechnet werden, die entsprechenden DXA T-Scores mit einem RMS Fehler von 0,4 T-Scores für den Femurhals und 0,36 T-Scores korrelieren (4,5). Damit können also bei vorliegenden CTXA Ergebnissen nach Ansicht der Leitliniengruppe die DXA Hüft T-Scores im Rahmen dieses Restfehlers abgeschätzt werden.

Am proximalen Femur bestehen signifikante Korrelationen zwischen QCT BMD Werten und DXA T-Scores (6). Da die absoluten Werte aber von der Software, dem eingesetzten Scanner und dem Kalibrierungsstandard abhängen, kann hier keine allgemeingültige Umrechnungsformel spezifiziert werden. Unsicher sind nach Ansicht der Leitliniengruppe Aussagen, wann unkalibrierte Hounsfield-Einheiten zur Abschätzung der DXA herangezogen werden können (7,8), 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 (9) deutlich höher als bei DXA ist (10). 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.

<b>Empfehlung</b>	
Eine QCT und CTXA Untersuchung am proximalen Femur soll nicht in der Routineanwendung zur Vorhersage von	<b>Empfehlungsgrad</b> A

Hüftfrakturen erfolgen. Wenn das Ergebnis einer CTXA Untersuchung vorliegt, soll der CTXA T-score analog einem DXA Total Femur T-score bei der Bestimmung des Frakturrisikos einbezogen werden.	<b>Evidenzgrad</b> 2++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

- (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) Johannesdottir F, Poole KE, Reeve J, Siggeirsdottir K, Aspelund T, Mogensen B, Jonsson BY, Sigurdsson S, Harris TB, Gudnason VG, Sigurdsson G. Distribution of cortical bone in the femoral neck and hip fracture: a prospective case-control analysis of 143 incident hip fractures; the AGES-REYKJAVIK Study. *Bone*, 2011 48(6): 1268-1276. **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (3) Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, Shepherd JA, Schousboe JT. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part I. *J Clin Densitom.* 2015 18(3) 338-358. **Evidenzgrad 2a Oxford**
- (4) 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**
- (5) Pickhardt PJ, Bodeen G, Brett A, Brown JK, Binkley N. Comparison of femoral neck BMD evaluation obtained using Lunar DXA and QCT with asynchronous calibration from CT colonography. *J Clin Densitom.* 2015; 18(1):5-12. **Evidenzgrad 2b für Vergleich DXA versus CTXA**
- (6) 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**
- (7) 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**

(8) 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**

(9) 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**

(10) Damilakis J, 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**

### 6.2.3 Periphere QCT an Radius und Tibia

Wie schon in der Langfassung der DVO-Leitlinie zur Osteoporose 2006 und 2014 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<sub>x</sub> mit Risikogradienten von 2,2 bzw. 2,0 (5). Zur vertebralem Frakturrisikovorhersage ist die Einzelschicht pQCT nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht geeignet.

<b>Empfehlung</b>	
Eine periphere QCT an Radius und Tibia Untersuchung soll nicht in der Routineanwendung zur Vorhersage von Frakturen	<b>Empfehlungsgrad</b> A

erfolgen.	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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**

#### 6.2.4 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.

Für HR-QCT der Wirbelsäule wurde in einer Querschnittsanalyse zur Frakturdiskriminierung eine der QCT und DXA mindestens ebenbürtige Diskriminierung von vertebralem Frakturen

gezeigt (1). Im Gegensatz zu HR-QCT Aufnahmen, die auf allen modernen klinischen Ganzkörper CT-Geräten gemacht werden können, benötigt man für HR-pQCT Spezialscanner um die benötigte räumliche Auflösung zu erzielen.

Für HR-pQCT gibt es bisher keine prospektive Studie zur Bestimmung von Frakturrisikogradienten. In einer retrospektiven Analyse der prospektiven OFELY Studie (2) wurden altersadjustierte Hazard Ratios für Fragilitätsfrakturen (distaler Radius, Humerus, Hüfte und Wirbelkörper) bestimmt, allerdings nicht pro SD sondern pro Quartil Änderung des jeweiligen Parameters, wobei die Größe der Quartile nicht angegeben wurde. U.a. wurden folgende HR Werte für Messungen am Radius (trab. BMD 1,49 (1,25-1,75), int BMD 1,33 (1,11-1,58), cort BMD und Dicke n.s., Ct.Ar 1,25 (1,05β1,49) berichtet. HR für trabekuläre Strukturparameter bewegten sich in der gleichen Größenordnung. Adjustierung u.a. auf DXA Gesamtfemur BMD, Stürze und prävalente Frakturen änderte am Ergebnis nur wenig, allerdings bleibt unklar, ob die Mikrostrukturparameter auch bei einer Adjustierung auf die am gleichen Ort mit HR-pQCT gemessene Knochendichte signifikant zur Frakturprädiktion beitragen.

Das gleiche gilt auch für eine ganze Reihe von Querschnittsstudien, 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).

Es gibt aber fast keine Studien, die isoliert für Wirbelkörperfrakturen standardisierte und auf DXA der Wirbelsäule normierte Odds Ratios angeben (4,5). Alle untersuchten Variablen, die die Mikroarchitektur beschreiben, waren nicht signifikant. Kortikale Dicke und Dichte waren signifikant in der Diskriminierung lediglich starker Wirbelkörperfrakturen (5). Für Hüftfrakturen gibt es nur eine sehr kleine Querschnittsstudie (n = 48) bei chinesischen Frauen (6). Für keine der an Radius oder Tibia gemessenen BMD oder Mikrostrukturparameter waren standardisierte und auf Neck T-score adjustierte Odds Ratios für Hüftfrakturen signifikant.

Zusammenfassend kann keine abschließende Empfehlung über die Wertigkeit der Mikrostrukturparameter zur Frakturprädiktion gegeben werden. Weitere prospektive Studien, Standardisierung und Referenzdaten sind nach Ansicht der Leitliniengruppe für einen klinischen Routineeinsatz vonnöten.

<b>Empfehlung</b>	
Ein hochauflösendes QCT Verfahren (HR-QCT und HR-pQCT) soll nicht in der Routineanwendung zur Vorhersage von	<b>Empfehlungsgrad</b> A

Frakturen erfolgen.	<b>Evidenzgrad</b> 2++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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 - SIGN**

(2) Sornay-Rendu E, Boutroy S, Duboeuf F, Chapurlat RD. Bone Microarchitecture Assessed by HR-pQCT as Predictor of Fracture Risk in Postmenopausal Women: The OFELY Study. *J Bone Miner Res*. 2017 Jun; 32(6):1243-1251. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) Nishiyama KK, Shane E. Clinical imaging of bone microarchitecture with HR-pQCT. *Curr Osteoporos Rep*. 2013 Jun; 11(2):147-155. **Evidenzgrad 2a Oxford**

(4) 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 2b Oxford**

(5) 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) Zhu TY, Hung VW, Cheung WH, Cheng JC, Qin L, Leung KS. Value of Measuring Bone Microarchitecture in Fracture Discrimination in Older Women with Recent Hip Fracture: A Case-control Study with HR-pQCT. *Scientific reports*. 2016 Sep 27; 6:34185. **Evidenzgrad 3a Oxford**

### 6.3 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. (1-7) 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 (8).

Diese Daten wurden in einer neueren Metanalyse aus 9 prospektiven Studien mit 46124 Männern und Frauen (davon 31% Männer) bestätigt. Frakturrisikogradienten (Hazard ratio pro Standardabweichung) für BUA waren 1,45 (95 % KI 1,40–1,51) für osteoporotische Frakturen, 1,69 (95 % KI 1,56–1,82) für Hüftfrakturen und 1,40 (95 % KI 1,26–1,55) für vertebrale Frakturen. Frakturrisikogradienten (Hazard ratio pro Standardabweichung) für SOS waren 1,42 (95 % KI 1,36–1,47) für osteoporotische Frakturen, 1,60 (95 % KI 1,48–1,72) für Hüftfrakturen und 1,41 (95 % KI 1,31–1,51) für vertebrale Frakturen. Es gab keinen Unterschied in der Frakturprädiktion bei Männern und Frauen über den Altersbereich von 20 bis 100 Jahre (9).

Der Risikogradient nahm mit zunehmenden Abstand von der Messung ab und betrug beispielsweise für BUA und osteoporotische Frakturen 1,51 (95 % CI 1,42–1,61) 1 Jahr nach der Messung und 1,36 (95 % CI 1,27–1,46) 5 Jahre nach der Messung.

Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist aufgrund besserer Standardisierung und insbesondere höherer Risikogradienten für Femurfrakturen das DXA Verfahren grundsätzlich zu präferieren.

<b>Empfehlung</b>	
Eine QUS Messung an der Ferse mit in prospektiven Studien validierten Geräten erlaubt eine Frakturrisikoabschätzung. In der Routineanwendung soll jedoch primär eine DXA-Messung erfolgen. Liegt das Ergebnis einer QUS Messung an der Ferse vor, so soll dieses in die Frakturrisikoberechnung einfließen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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., et al., Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int*, 2004, **Evidenzgrad 3b Oxford**.
- (3) 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, 2002, **Evidenzgrad 1b Oxford**
- (4) 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**
- (5) 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**
- (6) 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**.
- (7) 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**
- (8) A. Moayyeri A, Adams J. E., Adler R. A., Krieg ,& M.-A., D. Hans D, J. Compston J, Lewiecki. E. M.. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int* (2012) 23:143–153, **Evidenzgrad 1a, Oxford**
- (9) McCloskey EV, Kanis JA, Oden A, Harvey NC, Bauer D, Gonzalez-Macias J, Hans D, Kaptoge S, Krieg MA, Kwok T, Marin F, Moayyeri A, Orwoll E, Glusmall IO, Russianr C, Johansson H. Predictive ability of heel quantitative ultrasound for incident fractures: an individual-level meta-analysis. *Osteoporos Int* (2015) 26:1979–1987, **Evidenzgrad 1a, Oxford**

#### **6.4 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 10% (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 10%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 10% 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.

Entwurf

Entwurf Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose

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	<b>-2.0</b>
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	<b>-2.0</b>	<b>-1.9</b>
54	-7.8	-5.5	-4.4	-3.7	-3.2	-2.9	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	<b>-2.0</b>	<b>-1.9</b>	<b>-1.8</b>
55	-7.3	-5.1	-4.1	-3.4	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	<b>-1.9</b>	<b>-1.9</b>	<b>-1.8</b>	<b>-1.7</b>
56	-6.7	-4.8	-3.8	-3.2	-2.8	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	<b>-1.9</b>	<b>-1.8</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.7</b>
57	-6.2	-4.4	-3.5	-2.9	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	<b>-2.0</b>	<b>-1.8</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.6</b>	<b>-1.6</b>	<b>-1.6</b>
58	-5.6	-4.0	-3.2	-2.7	-2.4	-2.2	<b>-2.0</b>	<b>-1.9</b>	<b>-1.8</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.6</b>	<b>-1.5</b>	<b>-1.5</b>	<b>-1.5</b>
59	-5.1	-3.6	-2.9	-2.5	-2.2	<b>-2.0</b>	<b>-1.8</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.6</b>	<b>-1.5</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.4</b>
60	-4.5	-3.2	-2.6	-2.2	<b>-2.0</b>	<b>-1.8</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.6</b>	<b>-1.5</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.3</b>	<b>-1.3</b>	<b>-1.3</b>
61	-4.0	-2.8	-2.3	<b>-2.0</b>	<b>-1.8</b>	<b>-1.6</b>	<b>-1.5</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.3</b>	<b>-1.3</b>	<b>-1.2</b>	<b>-1.2</b>	<b>-1.2</b>
62	-3.5	-2.5	<b>-2.0</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.5</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.3</b>	<b>-1.3</b>	<b>-1.2</b>	<b>-1.2</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.1</b>
63	-2.9	-2.1	<b>-1.7</b>	<b>-1.5</b>	<b>-1.3</b>	<b>-1.2</b>	<b>-1.2</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.0</b>	<b>-1.0</b>	<b>-1.0</b>	<b>-1.0</b>	<b>-1.0</b>
64	-2.4	<b>-1.7</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.2</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.0</b>	<b>-1.0</b>	<b>-0.9</b>	<b>-0.9</b>	<b>-0.9</b>	<b>-0.9</b>	<b>-0.9</b>	<b>-0.9</b>
65	<b>-1.8</b>	<b>-1.4</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.0</b>	<b>-0.9</b>	<b>-0.9</b>	<b>-0.8</b>							
66	<b>-1.3</b>	<b>-1.0</b>	<b>-0.8</b>	<b>-0.8</b>	<b>-0.7</b>	<b>-0.8</b>								
67	<b>-0.8</b>	<b>-0.6</b>	<b>-0.5</b>	<b>-0.6</b>	<b>-0.6</b>	<b>-0.6</b>	<b>-0.6</b>	<b>-0.7</b>						
68	<b>-0.3</b>	<b>-0.3</b>	<b>-0.3</b>	<b>-0.3</b>	<b>-0.3</b>	<b>-0.3</b>	<b>-0.4</b>	<b>-0.4</b>	<b>-0.4</b>	<b>-0.4</b>	<b>-0.5</b>	<b>-0.5</b>	<b>-0.5</b>	<b>-0.6</b>
69	0.2	0.1	0.0	<b>-0.1</b>	<b>-0.1</b>	<b>-0.2</b>	<b>-0.2</b>	<b>-0.2</b>	<b>-0.3</b>	<b>-0.3</b>	<b>-0.4</b>	<b>-0.4</b>	<b>-0.5</b>	<b>-0.5</b>
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 26 beschrieben)

Method	Messort	Parameter	Klinische Wirbelkörperfrakturen	Wirbelkörperfrakturen	Proximale Femurfrakturen	
DXA	Gesamt-femur	BMD <sub>a</sub>	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 <sub>a</sub> 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 <sup>3</sup> (10)		
		Tb.N		ns <sup>2</sup> (11) ns <sup>3</sup> (10)		
		Tb.Sp		ns <sup>2</sup> (11) ns <sup>2</sup> (11)		
		Tb.Th		ns <sup>3</sup> (10)		
	ultradistale Tibia	Tb.N		ns <sup>2</sup> (11)		
		Tb.Sp		ns <sup>2</sup> (11)		
Einschicht QCT	LWS	trabekuläre BMD	1,5 (12)	2,3 (13) * 6,9 <sup>1</sup> (14) 2,0 (9) 2,2 (12) 2,9 (15) 2,9 (4) 3,4 (16)		
3D QCT	LWS	trabekuläre BMD		3,2 <sup>3</sup> (10) 3,8 (17)	1,2 (18)	
		integral BMD	1,8 <sup>5</sup> (19)*	4,1 <sup>3</sup> (10)	1,5 (18)	
		kortikale BMD			1,3 (18)	
		kortikale Fläche		ns <sup>3</sup> (10)		
		endokortikale Fläche		ns <sup>3</sup> (10)		
		Cort thick		ns <sup>3,4</sup> (10)		
	Gesamt-femur	integrale BMD			2,3 <sup>8</sup> (20) 2,0 <sup>7</sup> (22) 2,0 <sup>9</sup> (23) 2,5 <sup>10</sup> (24)	
		trabekuläre BMD			2,6 <sup>8</sup> (20) 2,2 <sup>7</sup> (22) 2,5 <sup>9</sup> (23)	
		kortikale BMD			1,6 <sup>8</sup> (20) 1,9 <sup>7</sup> (22) 1,7 <sup>9</sup> (23)	
		Neck	integrale BMD			2,3 <sup>6</sup> (21) *
			trabekuläre BMD			1,7 <sup>6</sup> (21) *

		kortikale BMD			ns <sup>6</sup> (21) * 1,5
--	--	---------------	--	--	-------------------------------

\*: prospektive Studien.

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

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

<sup>3</sup>OR für DXA LWS nicht signifikant

<sup>4</sup>kortikale Dicke wird bei der benutzten Acquisitions- und Auswertemethode stark überschätzt

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

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

<sup>7</sup>hoher HR Wert für PA-DXA (4,8)

<sup>8</sup>DXA Daten wurden von QCT simuliert; hoher OR Wert für PA-DXA (6,9), Studie in Männern

<sup>9</sup>hoher HR Wert für PA-DXA (5,2), Studie in Männern

<sup>10</sup>DXA OR (3,0) aus (25)

(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 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 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 G1, 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) Yang L, Udall WJ, McCloskey EV, Eastell R. Distribution of bone density and cortical thickness in the proximal femur and their association with hip fracture in postmenopausal women: a quantitative computed tomography study. *Osteoporos Int.* 2014 Jan; 25(1):251-263. **Evidenzgrad 2a Oxford**

(23) Yang L, Burton AC, Bradburn M, Nielson CM, Orwoll ES, Eastell R, et al. Distribution of bone density in the proximal femur and its association with hip fracture risk in older men:

the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. J Bone Miner Res. 2012 Nov; 27(11):2314-2324. **Evidenzgrad 1b Oxford**

(24) Museyko O, Bousson V, Adams J, Laredo JD, Engelke K. QCT of the proximal femur- which parameters should be measured to discriminate hip fracture? Osteoporosis International. 2016 Mar; 27(3):1137-1147

(25) Bousson VD, Adams J, Engelke K, Aout M, Cohen-Solal M, Bergot C, et al. In vivo discrimination of hip fracture with quantitative computed tomography: results from the prospective European Femur Fracture Study (EFFECT). JBMR. 2011 Apr; 26(4):881-893.

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

## 6.5 Biochemische Knochenbauparameter

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).

Eine 2014 publizierte Metaanalyse zu sechs Studien bezüglich der Serum Parameter Prokollagen Typ I N Propeptid (s-P1NP) und C-terminal Crosslink Telopeptid (s-CTX) zeigte eine moderate aber signifikante Assoziation zwischen den genannten Knochenbauparametern und dem Frakturrisiko bei Männern und Frauen. Die Hazard Ratio pro Standardabweichung Anstieg in s-P1NP betrug 1,23 (95% KI 1,09-1,39) für Männer und Frauen, ohne Adjustierung für Knochendichte, für sCTX lag der Risikogradient bei 1,18 (95% KI 1,05-1,34) ohne Adjustierung für Knochendichte., für pertrochantäre Femurfrakturen lag der Risikogradient bei 1,23 (95% KI 1,04-1,47). Die mangelnde Standardisierung dieser Parameter unter klinischen Alltagsbedingungen und die weiterhin fehlende Evaluation im Kontext mit anderen Risikofaktoren sowie die fehlende nachgewiesene Unabhängigkeit der Knochenbauparameter von der Knochendichte und das Unwissen zur Altersabhängigkeit der gemessenen Parameter lässt nach Ansicht der Leitliniengruppe generelle Empfehlungen für den Einsatz in der Routinediagnostik nicht zu. 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 einbezogen werden, wobei Interaktionen mit einigen anderen Risikofaktoren unklar sind.

### Empfehlung

Biochemische Knochenumbauparameter sollen nicht in der Routineanwendung als Teil der Untersuchung bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko erfolgen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Empfehlung</b>	
Liegen jedoch erhöhte Knochenumbauparameter vor, können diese als Einzelfallentscheidung in die Frakturrisikoberechnung einfließen.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> 2+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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**

(16) Johansson, Helena Oden, Anders Kanis, John A McCloskey, Eugene V Morris, Howard A Cooper, Cyrus Vasikaran, Samuel IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover 17702/Arthritis Research UK/United Kingdom MC\_UP\_A620\_1014/Medical Research Council/United Kingdom MC\_UU\_12011/1/Medical Research Council/United Kingdom MR/K006312/1/Medical Research Council/United Kingdom Journal Article Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't United States Calcif Tissue Int. 2014 May;94(5):560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y. Epub 2014 Mar 4.

## 6.6 Genetische Untersuchungen

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

Empfehlung	
Genetische Untersuchungen sollen nicht in der Routineanwendung als Teil der Untersuchung bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko erfolgen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 4 SIGN (Expertenkonsens)
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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. Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe

Unter genereller 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.

## 7.1 Muskelkraft, Koordination und Stürze

Die Empfehlungen der DVO-Leitlinie 2014 gelten an dieser Stelle unverändert. In dem für die Erstellung der aktuellen Leitlinie analysierten Zeitraum haben sich in Bezug auf die Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Frakturprophylaxe keine neueren evidenzbasierten Erkenntnisse ergeben.

Empfehlung [DVO-Leitlinie 2014]	
Regelmäßige körperliche Aktivität sollte gefördert werden mit dem Ziel, Muskelkraft, Gleichgewicht und Koordination zu verbessern. Immobilisierung sollte vermieden werden.	<b>Grad der Empfehlung</b> B
	<b>Güte der Evidenz:</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b>

Empfehlung [DVO-Leitlinie 2014]	
Ab der 8 Lebensdekade kann eine jährliche Durchführung einer Sturzanamnese erfolgen.	<b>Grad der Empfehlung</b> 0
	<b>Güte der Evidenz</b> 4 SIGN (Expertenkonsens)
	<b>Konsensstärke</b>

- (1) UusiRasi, K. et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 175. 70311. 2015  
**Evidenzlevel: 1++ SIGN**
- (2) Palvanen, M. et al. Effectiveness of the Chaos Falls Clinic in preventing falls and injuries of homedwelling older adults: a randomized controlled trial. Injury. 45. 26571. 2014  
**Evidenzlevel: 1++ SIGN**
- (3) Kendrick, Denise et al. Exercise for reducing fear of falling in older people living in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014  
**Evidenzlevel: 1++ SIGN**
- (4) Bolam, K. A. et al. The effect of physical exercise on bone density in middleaged and older men: a systematic review. Osteoporos Int. 24. 274962. 2013  
**Evidenzlevel: 2++ SIGN**
- (5) Halvarsson, A. et al. Balance training with multitask exercises improves fallrelated selfefficacy, gait, balance performance and physical function in older adults with osteoporosis: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 29. 36575. 2015  
**Evidenzlevel: 1- SIGN**
- (6) Gianoudis, J. et al. Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating highspeed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a communitybased randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 29. 18291. 2014  
**Evidenzlevel: 1- SIGN**
- (7) Rong, K. et al. Increasing Level of Leisure Physical Activity Could Reduce the Risk of Hip Fracture in Older Women: A DoseResponse Metaanalysis of Prospective Cohort

Studies. Medicine (Baltimore). 95. e2984. 2016

**Evidenzlevel: 2- SIGN**

- (8) Ma, D. et al. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and metaanalysis. Menopause. 20. 121626. 2013

**Evidenzlevel: 2++ SIGN**

- (9) Zhao, R. et al. The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a metaanalysis. Osteoporos Int. 26. 160518. 2015

**Evidenzlevel: 2+ SIGN**

- (10) Multanen, J. et al. Effects of highimpact training on bone and articular cartilage: 12month randomized controlled quantitative MRI study. J Bone Miner Res. 29. 192201. 2014

**Evidenzlevel: 1+ SIGN**

## 7.2 Ernährung und Lebensstil

Vgl. hierzu auch Kapitel 10.2. Basistherapie

Empfehlung	
Untergewicht (Body Mass Index <20) soll vermieden werden. Eine Gewichtsabnahme ist mit einer Zunahme des Sturz- und Frakturrisikos verbunden, eine Gewichtszunahme mit einer Abnahme des Risikos.  Eine Zunahme des Gewichts über das Normalgewicht hinaus wird nicht empfohlen	<b>Grad der Empfehlung</b> A
	<b>Güte der Evidenz</b> 1
	<b>Konsensstärke</b>

Empfehlung	
Die Zufuhr einer ausreichenden Menge an Kalzium und Vitamin D sollte sichergestellt werden. Hierbei wird eine Zufuhr von 1000 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D mit der Ernährung empfohlen. Supplemente sollten eingenommen werden, wenn diese Menge nicht sicher erreicht werden kann. Die isolierte Zufuhr von Vitamin D wird nicht empfohlen.	<b>Grad der Empfehlung</b> B
	<b>Güte der Evidenz</b> 1+
	<b>Konsensstärke</b>

## 7.3 Sturz- bzw. Osteoporose-fördernde Medikamente

Empfehlung	
Medikamente, die eine Osteoporose und/oder Stürze begünstigen können, sollen bei allen betroffenen Personen bezüglich ihres individuellen Nutzen-Risiko-	<b>Grad der Empfehlung</b> A
	<b>Güte der Evidenz</b> Expertenkonsens

Verhältnisses regelmäßig überprüft werden.*	<b>Konsensstärke</b>
---	----------------------

\* Das gilt insbesondere für: Antiepileptika, Antidepressiva, sedierende, Orthostase auslösende Medikamente, Glitazone, Protonenpumpeninhibitoren, Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide (siehe Kapitel 10.5.)

## 7.4 Hüftprotektoren

<b>Empfehlung</b>	
Alten Menschen in institutioneller Pflege sollen Hüftprotektoren zur Verfügung gestellt werden, um hüftnahe Frakturen zu reduzieren (1).	<b>Grad der Empfehlung</b> A
	<b>Güte der Evidenz</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b>

Hüftprotektoren können das Risiko für hüftnahe Frakturen bei Bewohnern von Altenpflegeeinrichtungen reduzieren, ohne das Sturzrisiko zu erhöhen. Die schlechte Akzeptanz und Adhärenz an diese Empfehlung kann die Effektivität der Maßnahme einschränken.

(1) Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 31;(3):CD001255. doi: 10.1002/14651858.CD001255.pub5 1++ SIGN

## 8. Konstellationen, bei denen der DVO bei Erwachsenen eine Basisdiagnostik empfiehlt

### 8.1 Empfehlung zur Basisdiagnostik

Die Leitliniengruppe hat sich aufgrund der bisherigen Indikationsschwelle und internationaler Empfehlungen dafür ausgesprochen, die Indikationsschwelle für die Basisdiagnostik aufgrund klinischer Befunde bei 10% 10-Jahresrisiko anzusetzen.

Aus den Ausführungen ergeben sich folgende Empfehlungen:

Zahlreiche Beobachtungsstudien zeigen konsistent, dass bei einer osteoporosetypischen Fraktur bei Personen ab 50 Jahren das Risiko, weitere Frakturen zu erleiden, stark erhöht ist. Es ist in den folgenden 12 Monaten am größten. Aus diesem Grund ist eine rasche Basisdiagnostik allgemein anerkannter Standard.

<b>Empfehlung</b>	
Bei allen Fragilitätsfrakturen ab einem Alter von 50 Jahren soll eine Abschätzung des Frakturrisikos erfolgen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad:</b> 2++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens
Leitlinienadaptation: SIGN, DVO-Leitlinie 2014, S. 38-41	

Ab dem Alter von 50 Jahren wird bei Auftreten verschiedenster Risikofaktoren eine Basisdiagnostik empfohlen (SIGN). Deshalb ist es sinnvoll, ab diesem Zeitpunkt zu eruiieren, ob solche Risikofaktoren vorliegen. Hierfür bietet sich im Kontext des Deutschen Gesundheitssystems die Gesundheitsuntersuchung nach § 25 SGB V an sowie das geriatrische Assessment und bei Bekanntwerden von Risikofaktoren für osteoporosetypische Frakturen oder wenn Personen bezüglich ihres Frakturrisikos eine Beratung wünschen.

<b>Empfehlung</b>	
Darüber hinaus sollte bei Personen ab 50 Jahren die klinische Abschätzung des Frakturrisikos angeboten werden insbesondere bei Auftreten von Risikofaktoren.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens
<b>Leitlinienadaptation: SIGN</b>	

Es liegen zwei neue Metaanalysen zur Evaluation von Frakturrisiko-Scores vor (1,2). Mehrere Scores erfüllen dabei die geforderten Gütekriterien. Der DVO-Score war dabei nicht enthalten und wird auch von SIGN nicht genannt. Er wurde allerdings seit 2006 in Deutschland zunehmend akzeptiert und angewandt. Die Leitliniengruppe spricht sich für den oben hergeleiteten DVO Score aus, denn nur er basiert auf den aktuellen Daten für osteoporosetypische Frakturen in Deutschland und berücksichtigt alle nachgewiesenen Risikofaktoren, die in der Bevölkerung regelmäßig beobachtet werden und gut belegt sind. Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Therapie oder Beseitigung eines Risikofaktors ist in der Regel nicht explizit nachgewiesen, aber anzunehmen.

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine Basisdiagnostik 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 10 % auf der Basis des DVO-Risikomodells 2017 (siehe Kapitel 7.3).

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.

(1) Nayak, S. et al. Performance of risk assessment instruments for predicting osteoporotic fracture risk: a systematic review. *Osteoporos Int.* 25. 23-49. 2014 **Evidenzgrad 2- SIGN**

(2) Marques, A. et al. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Theum Dis.* 74. 1958-67. 2015

**Evidenzgrad 2- SIGN**

Dabei werden folgende Risikofaktoren einbezogen:

## 8.2. Allgemeine Risiken (Siehe Kapitel 5.1)

- 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)
- Proximale Femurfraktur 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 chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) \* (siehe Kapitel 5.1.9)
- Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa \* (siehe Kapitel 5.1.10)
- Hoher Alkoholkonsum \* (siehe Kapitel 5.2.5.3)

### 8.3. Risiken durch spezielle Grunderkrankungen (siehe Kapitel 5.2)

#### 8.3.1. Endokrinologische Erkrankungen (siehe Kapitel 5.2.1)

- Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus \* (siehe Kapitel 5.2.1.1)
- Primärer Hyperparathyreoidismus \* (siehe Kapitel 5.2.1.2)

- Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz\* (siehe Kapitel 5.2.1.3)
- Männlicher Hypogonadismus \* (siehe Kapitel 5.3.1)
- Subklinische und manifeste Hyperthyreose sofern persistierend \* (siehe Kapitel 5.2.1.5)
- Diabetes mellitus Typ 1 (siehe Kapitel 5.2.1.6)
- Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Kapitel 5.2.1.7)

### **8.3.2. Rheumatologische Erkrankungen (siehe Kapitel 5.2.2)**

- Rheumatoide Arthritis (siehe Kapitel 5.2.2.1)
- Spondylitis ankylosans (siehe Kapitel 5.2.2.2)
- Systemischer Lupus Erythematoses (siehe Kapitel 5.2.2.3)

### **8.3.3. Gastroenterologische Erkrankungen (Siehe Kapitel 5.2.3)**

- Zöliakie (siehe Kapitel 5.2.3.1)
- B II-Magenresektion oder Gastrektomie (siehe Kapitel 5.2.3.2)

### **8.3.4. Neurologische/psychiatrische Erkrankungen (Siehe Kapitel 5.2.4)**

- Epilepsie und Antiepileptika \* (siehe Kapitel 5.2.4.1)
- Schizophrenie (siehe Kapitel 5.2.4.2)
- Apoplektischer Insult (siehe Kapitel 5.2.4.3)
- Alzheimer Erkrankung (siehe Kapitel 5.2.4.4)
- Morbus Parkinson (siehe Kapitel 5.2.4.5)
- Depression (siehe Kapitel 5.3.6)

### **8.3.5. Andere Erkrankungen (siehe Kapitel 5.2.5)**

- Herzinsuffizienz \* (siehe Kapitel 5.2.5.1)

- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (siehe Kapitel 5.2.5.2)
- Alkohol und alkoholische Lebererkrankung (siehe Kapitel 5.2.5.3)
- COPD (siehe Kapitel 5.1.9)
- Anorexia nervosa (siehe Kapitel 5.1.10)

#### **8.4. Frakturrisiken durch eine medikamentöse Therapie (siehe Kapitel 5.3)**

- Hormonablativ Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache \* (siehe Kapitel 5.3.1)
- Aromatasehemmertherapie \* (siehe Kapitel 5.3.2)
- einer bestehenden oder geplanten Therapie mit Glukokortikoiden  $\geq 3.5$ mg Prednisolonäquivalent über mehr als 3 Monate \* (siehe Kapitel 5.3.3)
- Hochdosiert Glukokortikoide inhalativ \* (siehe Kapitel 5.3.3)
- Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen) \* (siehe Kapitel 5.3.4)
- Medikamente, die Stürze begünstigen \*\* (siehe Kapitel 5.3.5)
- Antidepressiva (siehe Kapitel 5.3.6)
- Antiepileptika \* (siehe Kapitel 5.2.4.1)
- Opioide \* (siehe Kapitel 5.3.8)
- Protonenpumpenhemmer bei chronischer Einnahme \* (siehe Kapitel 5.3.9)
- Hyperthyreosis factitia sofern persistierend \* (Siehe Kapitel 5.2.4)

\* 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.**

Da die Interaktionen dieser Risikofaktoren untereinander in aller Regel nicht hinreichend bekannt sind, soll immer nur der stärkste dieser Faktoren in die Berechnung eingehen. Ein weiterer zusätzlicher Risikofaktor kann in Grenzfällen mit in Betracht gezogen werden, aber nicht mehr als 2 der in der Tabelle genannten Risikofaktoren.

Für die Ermittlung der Therapieschwelle ist dann der DXA-Messwert einzubeziehen. Auf diesen messtechnischen Faktor, seine Anwendung und Integration in das DVO-Risikomodell sowie mögliche Alternativen wird in Kapitel 6 eingegangen.

## **8.5. Vergleich von Risikomodellen**

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 Gesamfrakturrisikos, mit der Therapieeffektivität geprüft worden sind. Die Abschätzung der Höhe des Gesamfrakturrisikos 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**

(4) QFracture risk score

Im Vergleich wurde der QFracture risk score in den Metaanalysen von Nayak 2014 und Marques 2015 von allen Scores am besten und qualitativ hochwertig evaluiert (ROC 0,80). Es liegen dazu allerdings ausschließlich Daten aus Großbritannien (UK) vor (4, 5).

Folgende Risikofaktoren sind im QFracture-Risk-Score enthalten: Alter, Geschlecht, Rauchen (nicht Raucher, ex-Raucher, <10, 10-19, >20 Zig/Tag), Alkohol (<1, 1-2, 3-6, 7-9, >9 Units/Tag), Diabetes (Typ 1, 2), Familienanamnese (Vater, Mutter), Heimbewohner (ja, nein), Z.n. Radius-, Wirbelkörper-, Hüft- oder Schulterfraktur. Erhöhte Sturzneigung, Demenz, Karzinom, Asthma oder COPD, Kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Apoplex, TIA), Chron. Lebererkrankung, Chronische Niereninsuffizienz (Grad 4 und 5), Morbus Parkinson, Rheumatoide Arthritis oder SLE, Malabsorption (im Besonderen M. Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie, Steatorrhoe oder blind loop Syndrom), Endokrinologie (Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Cushing Syndrom), Epilepsie oder Antiepileptika, Antidepressiva, Glukokortikoide, postmenopausale Hormontherapie, Body-mass-index.

Nachteilig ist, dass es keine Validierung außerhalb UK gibt. Bei Glucocorticoiden oral besteht ein dosisabhängiges Risiko, das insbesondere bei Gaben > 7,5 mg/d Prednisolonäquivalent sehr hoch und damit gesondert zu berücksichtigen ist (s.o.). Es gibt auch keine Kategorie für eine subklinische Hyperthyreose, Hypogonadismus und Wachstumshormonmangel sowie die axiale Spondylarthritis, für Frailty oder Sturzneigung, Dauertherapie mit Protonenpumpeninhibitoren, Schleifendiuretika, Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), HIV-Infektion, Schizophrenie, Opioid-Gebrauch sowie weitere sturzfördernde Medikamente mit Ausnahme der erfassten Antiepileptika und Antidepressiva.

Der Score sieht keine Einbeziehung des DXA-Wertes vor, so dass ein wesentlicher Risikofaktor nicht einbezogen werden kann. Es ist allerdings möglich, den Q Risk-Score in der Beratung zur weiteren zu empfehlenden Diagnostik einzusetzen.

(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**

(4) Nayak, S. et al. Performance of risk assessment instruments for predicting osteoporotic fracture risk: a systematic review. *Osteoporos Int*. 25. 23-49. 2014 **Evidenzgrad 2- SIGN**

(5) Marques, A. et al. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Theum Dis*. 74. 1958-67. 2015

**Evidenzgrad 2- SIGN**

## 8.6. 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 Hüftnahe Frakturen und sogenannte Major Fractures (Hüftnahe Frakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Humerusfrakturen und Unterarmfrakturen) abschätzt (1). Die FRAX-Kalkulationen für Deutschland, Österreich und die Schweiz verwenden jeweils länderspezifische Inzidenzen von Hüftnahen Frakturen und Mortalitätsdaten, Daten zum Verhältnis von Hüftnahen 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 DVO Risikomodell 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-Jahresfrakturnrate 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. 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 WD<sup>1</sup>, 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 B<sup>1</sup>, 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, Lansdberg 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-Perez 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**

## 8.7. Bewertung

Es gibt keine direkte Evidenz für definierte Diagnoseschwellen und deren differentielle Auswirkung auf weitere Frakturen und das Befinden der Patienten/innen. Bei dem DVO-Score wurden auch asymptomatische Wirbelfrakturen, allerdings nicht Handgelenks- und

Schulterfrakturen mit einbezogen, so dass bei gleicher Konstellation mit dem QFracture-Risk-Score und dem FRAX- Score niedrigere Werte erreicht werden.

<b>Empfehlung</b>	
Für die Abschätzung des Frakturrisikos soll der DVO-Score verwendet werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Empfehlung</b>	
Die Schwelle soll bei 10 Jahren liegen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Konsens

<b>Statement</b>	
Ein Risikofaktor wird in die Frakturprognose einbezogen, wenn er nicht korrigiert werden kann und somit persistiert.	<b>Evidenzgrad</b> 3++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Empfehlung</b>	
Bei einem 10-Jahres Risiko >10% für eine Schenkelhals- oder Wirbelkörperfraktur soll die Basisdiagnostik empfohlen werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

### 8.8. 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). Auch Fragilitätsfrakturen bei jüngeren Erwachsenen bedürfen einer Einzelfallentscheidung. 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. Von diesen seltenen Krankheitsbildern abgesehen, wird von der Leitliniengruppe unter Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten außerhalb der oben aufgeführten Risikoprofile keine Basisdiagnostik empfohlen.

In Bezug auf Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 50. 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.

## 8.9. Empfehlung zur Basisdiagnostik bei Frauen und Männern ab dem 70.

### Lebensjahr

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine Basisdiagnostik generell bei Frauen und Männern ab dem 70. Lebensjahr aufgrund des ab diesem Alter erhöhten Frakturrisikos (siehe Kapitel 5.1.1), soweit zukünftige, geplante therapeutischen Maßnahmen dies rechtfertigen.

Sturzneigung ist ein wichtiger Risikofaktor für osteoporosetypische Frakturen. Da die Sturzhäufigkeit ab dem Alter von 70 Jahren deutlich ansteigt, sollte dies zuverlässig erfasst werden. (Verweis auf entsprechendes Kapitel der Langfassung, 1-17)

<b>Empfehlung</b>	
Ab einem Lebensalter von 70 Jahren sollte regelmäßig eine Sturzanamnese zur Feststellung des Sturzrisikos erhoben werden, z.B. im Rahmen eines „Geriatrischen Assessments“	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad:</b> 2+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens
Leitlinienadaptation: SIGN	

## 8.10. 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). Auch Fragilitätsfrakturen bei jüngeren Erwachsenen bedürfen einer Einzelfallentscheidung. 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. 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 50. Lebensjahr keine Basisdiagnostik empfohlen.

In Bezug auf Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 50. 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.

## 9. 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.

Ziel der Basisdiagnostik ist es, das allgemeine Risiko bzw. das spezielle Risiko im aktuellen Krankheitsfall darzustellen. Hierzu gehören auch beeinflussbare Risikofaktoren sowie Hinweise auf behandelbare oder zu berücksichtigende Grund- und Begleiterkrankungen.

### 9.1 Anamnese

Bei allen Patienten, für die die Indikation zur weitergehenden Diagnostik gestellt wurde, sollen das Risikoprofil in Bezug auf eine Osteoporose und gezielt die Frakturrisikofaktoren abgefragt werden. In besonderem Maße sollen Hinweise auf bereits stattgehabte Wirbelkörperfrakturen berücksichtigt werden.

Im aktuellen Krankheitsfall mit Verdacht auf eine osteoporotische Genese eines akuten oder chronischen Schmerzgeschehens sollen neben der Anamnese zum allgemeinen Risikoprofil eine Symptom bezogene Anamnese zu Entstehung, Zeitdauer der Symptomatik und zur Tag-/Nacht-/Funktionsabhängigkeit der Beschwerden erhoben werden. Besonders ist bereits in der Anamnese auf das Vorhandensein einer sekundären Osteoporose oder eines malignen Krankheitsgeschehens zu achten.

Im Hinblick auf eine medikamentöse Therapie einer vorliegenden Osteoporose sollen patientenspezifische Befunde in Bezug auf den Zulassungsstatus, Kontraindikationen und spezifische Risiken einer geplanten Therapie beachtet werden.

## 9.2. Klinischer Befund



Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollen die Gesamtfunktion des Bewegungsapparates, speziell der Wirbelsäule mit Beurteilung der Körpergröße, Statik, einer Fehlform und Fehlfunktion überprüft werden.

Im akuten Krankheitsfall soll durch eine Symptom bezogene Untersuchung die aktuelle Risikosituation abgeklärt werden. Die gilt insbesondere bei Wirbelkörperfrakturen hinsichtlich der Indikationsstellung für weiterführende radiologische Diagnostik zur Beurteilung einer Gefährdung des Patienten durch instabile Frakturverhältnisse.

Ein besonderer Augenmerk ist auf die neurologische Untersuchung zu richten, zum einen um eine spinale Kompressionssymptomatik zu beurteilen, zum anderen, um die neuromuskuläre und koordinative Situation mit entsprechenden Hinweisen für ein erhöhtes Sturzrisiko abzuklären. Hierzu bieten sich 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“ oder „Chair rising“ Test (B in Bezug auf Sturzprädiktion) an. 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 Sie sich wieder genauso hin! (Üblicherweise im Alltag verwendete Gehhilfen dürfen benutzt werden.) Ich werde die Zeit messen, die Sie dafür brauchen.“

Auswertung:

- ♣ Messung  $\leq 10$  Sek.: Keine Mobilitätsstörung anzunehmen
- ♣ Messung 11 bis 29 Sek.: Interpretation nur in der Zusammenschau mit anderen Parametern möglich
- ♣ Messung  $\geq 30$  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  $\leq 10$  Sek.: Keine kraftbedingte Gangunsicherheit anzunehmen
- ♣ Messung  $\geq 11$  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  $\geq 10$  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 DI, 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 OI, 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

### 9.3 Knochendichtemessung (Osteodentitometrie)

### 9.3.1 Aufgaben der Knochendichtemessung

Aufgaben der Knochendichtemessung sind:

1. primär die Überprüfung, ob eine Osteoporose nach der operationalen Definition der WHO vorliegt (T-Score  $< -2,5$ ) (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 Knochendichteeerniedrigung zur Optimierung der Abschätzung des individuellen absoluten Frakturrisikos (siehe Kapitel 5) und der damit verbundenen Empfehlungen der therapeutischen Maßnahmen (siehe Kapitel 11.4)

### 9.3.2 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). 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, signifikanten 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.

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) <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>18. June 2015

### 9.3.3 Quantitative Ultraschall- (US), QCT-Messungen und Trabecular Bone Score (TBS)

1. Die operationelle WHO Definition der Osteoporose basiert auf DXA T-Scores. Die T-Scores anderer Messverfahren wie US oder QCT können nicht in DXA T-Scores konvertiert werden. Zur Überprüfung ob eine Osteoporose gemäß der WHO Definition vorliegt, kann daher nur das DXA Verfahren benutzt werden.

Einzigste Ausnahme ist das QCT basierte CTXA Verfahren mit dem DXA äquivalente T-Scores an der Hüfte bestimmt werden können (s. Kapitel...) (1)

2. QCT der Lendenwirbelsäule und der Hüfte sind zur Frakturrisikoabschätzung von Frakturen am jeweiligen Messort genauso gut aber nicht besser als DXA geeignet (1). Neuere Untersuchungen zu Ultraschall liegen nicht vor. TBS ist mit vertebrealen und Hüftfrakturen in postmenopausalen Frauen und mit Hüftfrakturen in Männern älter als 50 Jahre assoziiert (2,3)

Die optionale Integration von QCT, US und TBS zur Bestimmung des Frakturrisikos wird in (siehe Kapitel 6.4) erläutert.

3. Die Knochendichtemessung mit DXA macht Aussagen zur Beurteilung der medikamentösen Risikoreduktion dies ist für Ultraschall, QCT und TBS nicht oder nicht ausreichend 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.

In folgenden Ausnahmesituationen kann eine quantitative Ultraschallmessung aber nach Ansicht der Leitliniengruppe als Erstdiagnostik sinnvoll sein:

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.

(1) K. Engelke, T. Lang, S Khosla, L. Qin, P. Zysset, W.D. Leslie, J.A. Shepherd, J.T. Schousboe (2015). Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: The 2015 ISCD Official Positions - Part I. JCD 18: 338-358. Evidenzgrad **1a Oxford**

(2) Barbara C. Silva, Susan B. Broy, Stephanie Boutroy, John T. Schousboe, John A. Shepherd, William D. Leslie: Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. JCD 18: 309-330. Evidenzgrad **1a Oxford**

(3) Eugene V McCloskey, Anders Oden, Nicholas C Harvey, William D Leslie, Didier Hans, Helena Johansson, Reinhard Barkmann, Stephanie Boutroy, Jacques Brown, Roland Chapurlat, Petra JM Elders, Yuki Fujita, Claus-C Glüer, David Goltzman, Masayuki Iki, Magnus Karlsson, Andreas Kindmark, Mark Kotowicz, Norio Kurumatani, Timothy Kwok, Oliver Lamy, Jason Leung, Kurt Lippuner, Osten Ljunggren, Mattias Lorentzon, Dan Mellström, Thomas Merlijn, Ling Oei, Claes Ohlsson, Julie A Pasco, Fernando Rivadeneira, Björn Rosengren, Elisabeth Sornay-Rendu, Pawel Szulc, Junko Tamaki, and John A Kanis. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. JBMR 31(5): 940B-948. Evidenzgrad **1a Oxford**

## 9.4 Erfassung von Wirbelkörperfrakturen

Empfohlen wird eine bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule bei:

1. akuten, neu aufgetretenen, starken und/oder unverändert über Tage anhaltenden umschriebenen Rückenschmerzen

2. chronischen Rückenschmerzen, die bisher nicht abgeklärt worden sind

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 2 cm, eine niedrige Knochendichte und periphere Vorfrakturen) (1-9).

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). 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 diese Deformitäten sich nicht auf andere erkennbare Ursachen zurückführen lassen. 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 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. Bei einem Nachweis von Frakturen sollte eine weitere differentialdiagnostische Abklärung zum Ausschluss sekundärer Frakturursachen durchgeführt werden. Frische Wirbelkörperbrüche sind in der Frühphase oft röntgenologisch nicht eindeutig nachweisbar (14, 15).

(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, Armbrecht 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 Nov;17(11):1584-91. Evidenzgrad 2b Oxford

## 9.5 Basislabor

### 9.5.1. 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 (1-6).

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.

<b>Statement Basislabor allgemein</b>	
Die Evidenz, in welchem Umfang eine Laborabklärung durchgeführt werden sollte bzw. inwiefern eine Laborabklärung eine sekundäre Osteoporoseursache bestätigen oder	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b>

ausschließen lässt, ist limitiert.	2++ bis 3
Dies gilt für alle in der Tabelle erwähnten Parameter (Ausnahmen siehe untenstehend).	<b>Konsensstärke</b>  Starker Konsens

(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**

(6) Fink HA, Litwack-Harrison S, Taylor BC, Bauer DC, Orwoll ES, Lee CG, Barrett-Connor E, Schousboe JT, Kado DM, Garimella PS, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Clinical utility of routine laboratory testing to identify possible secondary causes in older men with osteoporosis: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):331-8. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2016 Oct 20. **Evidenzgrad 3b Oxford**

#### 9.5.2. Bestandteile des Basislabors

Die untenstehende Tabelle zeigt die Bestandteile des von der Leitliniengruppe empfohlenen Basislabors und nennt einige der wichtigsten damit zu klärenden Differentialdiagnosen.

<b>Empfehlung</b>	
Die in der untenstehenden Tabelle zusammengefassten Laboruntersuchungen sollen als Basislabor durchgeführt werden.  Optional/bei Auffälligkeiten (im Labor oder klinisch): Serum-Eiweißelektrophorese, Serum-Natrium.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Konsens

<b>Laborparameter</b>	<b>Wichtige damit verbundene Fragestellungen</b>
Serum-Kalzium	↑ Primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓ z.B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption, Hypocalzämie als Kontraindikation für mehrere Osteoporosemedikamente
Serum-Phosphat	↑ Niereninsuffizienz Stadium IV ↑ sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus, ↓ Malabsorption
Alkalische Phosphatase (AP) (Serum)	↑ z.B. Osteomalazie
Gamma-GT	Zur Differentialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung, Hinweis auf Zöliakie oder Alkoholabusus (Sturzrisiko)
Kreatinin-Clearance (GFR) *	↓ renale Osteopathie Höhergradige Niereninsuffizienz als Kontraindikation für verschiedene Medikamente
BSG /C-Reaktives Protein	↑ Differentialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten, entzündlich rheumatische Erkrankungen
Blutbild	Hinweise auf entzündliche und maligne

	Erkrankungen oder Zöliakie
TSH	<0,3 mU/L endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen
Serum-Natrium optional	↓ Erhöhtes Risiko für vertebrale und nicht vertebrale Frakturen
Serum-Eiweißelektrophorese, ev. mit Immunfixation optional	Hinweise auf eine monoklonale Gammopathie oder Hypogammaglobulinämie als Hinweis auf MGUS oder Multiples Myelom bzw. auf eine systemisch inflammatorische Erkrankung.
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 (GFR) aufgeführt.

<b>Empfehlung</b>	
Die Bestimmung der 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel sollte nur in ausgewählten Fällen (zB. V.a Osteomalazie) durchgeführt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> 3d, (SIGN 2015)
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

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 Personen mit geringer Sonnenlichtexposition, Trägerinnen verhüllender Bekleidung, bei einer Niereninsuffizienz oder gastrointestinalen Erkrankungen oder anderen Hinweisen auf einen schweren Vitamin-D-Mangel).

<b>Empfehlung</b>	
Bei Männern mit Osteoporose sollte zum Ausschluss eines zugrundeliegenden Hypogonadismus eine Testosteronbestimmung (totales Testosteron; morgendliche Blutentnahme) durchgeführt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

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 sollte bei einem Mann mit einem erhöhten Frakturrisiko eine Testosteronbestimmung nach Ansicht der Leitliniengruppe zusätzlich zum Basislabor in Erwägung zu ziehen.

<b>Empfehlung</b>	
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.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> 2
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Empfehlung</b>	
Bei unklaren Fällen von Osteoporose oder Verdacht auf eine erhöhte Exposition kann eine Kadmiumbestimmung im Urin erwogen werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> 3
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Ein weiterer optionaler Bestandteil des erweiterten Labors ist die Kadmiumbestimmung im Urin bei unklaren Fällen von Osteoporose 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. Die nachfolgenden Empfehlungen zur Therapie gelten dann in vielen Fällen nicht mehr oder müssen modifiziert werden.

<b>Empfehlung</b>	
Sind Laborwerte im Basislabor oder dem erweiterten Labor verändert, sollte ggfs. ein Spezialist in die weitere Diagnostik und Therapie einbezogen werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(1) Cavalier E, Rozet E, Gadiisseur 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**

## 9.6. Andere bildgebende Verfahren, Knochenbiopsie

CT, MRT und szintigraphische Untersuchungen haben nach Auffassung der Leitliniengruppe keinen routinemäßigen Stellenwert in der Basisdiagnostik der Osteoporose. 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.

## 10. Therapie

### 10.1. 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 von Juni 2017 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.

## 10.2 Basistherapie

### 10.2.1 Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen, psychosoziale Betreuungsmaßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen

Empfehlung	
Die Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen sollen bei allen Risikogruppen erfolgen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Empfehlung	
Beeinflussbare Risikofaktoren sollen nach Möglichkeit minimiert werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Empfehlung	
Weitere begleitende Maßnahmen zur Krankheitsbewältigung sollten empfohlen werden (z.B. Selbsthilfegruppen)	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b>

### 10.2.2. 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. Nur, wenn die empfohlene Kalziumzufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Supplementierung mit Kalzium durchgeführt werden. Eine Supplementierung mit 800 bis 1000 Einheiten Vitamin D3 täglich wird empfohlen.

In vielen Therapiestudien wurde eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D durchgeführt. Aufgrund der Möglichkeit von Hypokalzämien unter einer antiresorptiven Therapie der Osteoporose ist eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D bei allen Patienten mit einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie besonders wichtig.

Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva empfiehlt die Leitliniengruppe, vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtzufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Kalzium und Vitamin D sicherzustellen.

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. 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 Frakturnrate bzw. Änderungen der Knochendichte unter einer anti-resorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie assoziiert (3,4).

Avenell und Mitarbeiter konnten in einem systematischen Review und Metaanalyse mit 91791 eingeschlossenen Patienten zeigen, dass die isolierte Einnahme von Vitamin D keine signifikante Reduzierung von des Frakturrisikos bei älteren Patienten bewirkt (5).

Die gleichzeitige Einnahme von Kalzium und Vitamin D kann das Frakturrisiko für Hüftfrakturen und auch alle anderen Frakturen senken. Die Vorteile der Therapie sollten gegenüber den möglichen Risiken, wie z.B. Nierensteine oder Nierenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen oder auch Herzerkrankungen, abgewogen werden.

Empfehlung	
Die Versorgung mit einer ausreichenden Menge an Kalzium und Vitamin D soll sichergestellt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Empfehlung	
Bei Patienten ohne eine spezifische medikamentöse Therapie soll die Ernährung 1000 mg Kalzium enthalten.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Empfehlung	
Supplemente sollten eingenommen werden, wenn diese Menge nicht sicher erreicht werden kann.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Empfehlung	
Bei Patienten mit einer spezifischen medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Anwendung von Antiresorptiva, soll die Versorgung mit 1000 mg Kalzium zur Vermeidung einer Hypokalzämie bei ausreichender Einnahme von Vitamin D sichergestellt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Statement
Dabei hat eine Kombination von Kalzium und Vitamin D einen positiven Effekt das Risiko von Hüftfrakturen, aber auch andere Frakturen.

Statement
Eine bereits vor Therapiebeginn vorhandene Hypokalzämie stellt eine Kontraindikation zur Anwendung von antiresorptiven Medikamenten dar.

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

(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  $\geq 33$  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, 14.09.2017/JAE

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**

(5) Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 14;(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4. Review. Evidenzgrad 1++ SIGN

10.2.3. B-Vitamine und Folsäure, Vitamin K, Kalium, Grüner Tee

In verschiedenen Studien wurde der Effekt von B-Vitaminen, Folsäure, Kalium und auch von Nahrungsmitteln, wie z.B. grünem Tee, untersucht. Ruan et al. gingen in einer Metaanalyse der Frage nach dem Effekt von B-Vitaminen und Folsäure auf das Frakturrisiko und der Knochenbaumarke nach. Die Autoren konnten keinen Effekt der Therapie bei Patienten mit einer Gefäßerkrankung oder einem relativ normalen Hcy nachweisen (1).

Enneman et al. konnten in einer randomisierten, kontrollierten Studie keinen Effekt von Vitamin B12 und Folsäure bei älteren Patienten mit einem erhöhten Homozysteinspiegel im Blut nachweisen. Lediglich bei Patienten mit einem Alter >80 Jahre konnte in der quantitativen Ultraschallmessung ein positiver Effekt gezeigt werden (2).

Lambert und Mitarbeiter konnten für die Supplementierung mit Kalium in einer Metaanalyse zwar nachweisen, dass signifikant die renale Kalzium- und Säureausscheidung reduziert wird und die Knochenabbaumarke ebenfalls sinken (3). Positive Effekte auf das Frakturrisiko oder die Knochengesundheit können zwar vermutet werden, wurden aber bisher in der vorliegenden Literatur nicht nachgewiesen.

Die hochdosierte Einnahme von Vitamin K2 wird zur Behandlung der Osteoporose und zur Frakturprävention nicht empfohlen. Eine adäquate Vitamin K Zufuhr (1µg/kg/Tag) hingegen wird generell empfohlen (SIGN-Leitlinie).

**Zusammenfassende Empfehlung und Fazit für die Praxis:**

*Es gibt eine Evidenz für die Effekte einer ausreichenden Einnahme von Kalzium und Vitamin D hinsichtlich der Reduktion des Risikos für Hüft- und auch alle anderen Frakturen. Die Einnahme von Kalzium und Vitamin D bzw. die Sicherstellung einer ausreichenden Zufuhr*

wird daher empfohlen. Für Vitamin B, Folsäure und auch die Einnahme von grünem Tee gibt es keine eindeutigen Nachweise der Wirksamkeit oder ausreichender Evidenz.

(1) Ruan, J. et al. Effect of B vitamin (folate, B6, and B12) supplementation on osteoporotic fracture and bone turnover markers: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 21. 875-81. 2015

**Evidenzgrad 1- SIGN**

(2) **Enneman** AW, Swart KM, van Wijngaarden JP, van Dijk SC, Ham AC, Brouwer-Brolsma EM, van der Zwaluw NL, Dhonukshe-Rutten RA, van der Cammen TJ, de Groot LC, van Meurs J, Lips P, Uitterlinden AG, Zillikens MC, van Schoor NM, van der Velde N. Effect of Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation on Bone Mineral Density and Quantitative Ultrasound Parameters in Older People with an Elevated Plasma Homocysteine Level: B-PROOF, a Randomized Controlled Trial. *Calcif Tissue Int.* 2015 May;96(5):401-9. doi: 10.1007/s00223-015-9968-6. Epub 2015 Feb 25. **Evidenzgrad 1- SIGN**

(3) **Lambert** H, Frassetto L, Moore JB, Torgerson D, Gannon R, Burckhardt P, Lanham-New S. The effect of supplementation with alkaline potassium salts on bone metabolism: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015 Apr;26(4):1311-8. doi: 10.1007/s00198-014-3006-9. Epub 2015 Jan 9. **Evidenzgrad 2- SIGN**

In der vorliegenden Literatur finden sich verschiedene Studien mit möglichen Effekten auf das Frakturrisiko oder die Erhöhung der Knochendichte.

Liu et al. konnten in einem systematischen Review Hinweise für einen positiven Effekt von verschiedenen Chinesischen Kräutern oder Naturheilverfahren auf die Knochendichte zeigen. Allerdings sind die berücksichtigten Studien sehr uneinheitlich hinsichtlich der Methodik und auch der Ergebnisse.

Winklmayr et al. konnten positive Effekte einer kombinierten Anwendung einer Radontherapie, Bäderkur und körperlichem Training (Bergwandern) auf den Knochenstoffwechsel (OPG, RANKL, OPG/RANKL-Ratio) und auf das allgemeine Wohlbefinden nachweisen. In Bezug auf die Schlüsselfrage konnte allerdings eine Reduzierung des Frakturrisikos oder auch der Entwicklung der Knochendichte kein Effekt nachgewiesen werden. Aus Sicht der Arbeitsgruppe liegt somit für eine Empfehlung vor dem Hintergrund der Schlüsselfrage keine ausreichende Evidenz vor.

(1) **Liu Y**, Liu JP, Xia Y. Chinese **herbal** medicines for treating **osteoporosis**. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 6;(3):CD005467. doi: 10.1002/14651858.CD005467.pub2. Review. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(2) Winklmayr M Kluge C, Winklmayr W, Küchenhoff H2, Steiner M, Ritter M, Hartl A. Radon balneotherapy and physical activity for osteoporosis prevention: a randomized, placebo-controlled intervention study. Radiat Environ Biophys. 2015 Mar;54(1):123-136. doi: 10.1007/s00411-014-0568-z. Epub 2014 Oct 2. **Evidenzgrad 1- SIGN**

### 10.3 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 zugrundeliegenden 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 ggfs. durch einen Fachspezialisten.

<b>Empfehlung</b>	
Bei Hinweisen auf eine sekundäre Ursache einer hohen Frakturgefährdung sollte eine fachspezifische Mitbetreuung der zugrundeliegenden Erkrankung erfolgen.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> 4 SIGN (Expertenkonsens)
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Empfehlung</b>	
Bei einem T-score <-3,5 bei jüngeren Patienten sollte eine weitere Diagnostik ggfs. durch einen Fachspezialisten erwogen werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> 4 SIGN (Expertenkonsens)

	<b>Konsensstärke</b> Konsens
--	---------------------------------

#### 10.4. 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.

<b>Empfehlung</b>	
Bei allen Konstellationen einer Osteoporose, bei denen ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko gegeben ist, soll den Patienten eine medikamentöse Therapie empfohlen werden, für die eine Reduktion des Frakturrisikos gezeigt wurde.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

##### 10.4.1 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 Frakturreduktion 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.

(1) 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**

**Diese Konstellationen sind gegeben bei:**

10.4.2. Wirbelkörperfrakturen

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.

Empfehlung	
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 soll, 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 eine medikamentöse Therapie erfolgen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

#### 10.4.3 Proximale Femurfrakturen

Empfehlung	
Eine medikamentöse Therapie soll 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 erfolgen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

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.

Empfehlung
------------

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.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

#### 10.4.4. Hochdosierte orale Glukokortikoide

Zur Risikobewertung von oralen Glukokortikoiden in einer Dosis von weniger als 7,5 mg siehe Kapitel 11.4.5.2

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 Kortisolüberproduktion besteht, nach Ansicht der Leitliniengruppe in Bezug auf das Frakturrisiko und die therapeutischen Konsequenzen ähnlich wie eine hochdosierte orale Glukokortikoidtherapie zu werten.

<b>Empfehlung</b>	
Eine medikamentöse Therapie soll bei einer Hochdosis-Therapie mit oralen Glukokortikoiden bei postmenopausalen Frauen und Männern in einer Tagesdosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent erfolgen, wenn diese bereits für 3 oder mehr Monate durchgeführt wurde oder wenn bei Beginn der	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b>

<p>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 (<math>\geq 3</math>) vorliegen. 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.</p>	<p>Starker Konsens</p>
--	------------------------

(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-**

#### 10.4.5. 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 verfügbare neue Risikomodell (siehe Kapitel 9) ausführlich bezüglich der jeweiligen Stärken und Schwächen der Modelle diskutiert und ist der Ansicht, dass Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen als relevante Fraktarendpunkte 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 neue RISIKO DVO-Modell weiterverwendet werden. Die Risikofaktoren können 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 Indikationsschwellenwert für eine medikamentöse Therapie wurde ein auf der Grundlage der Annahmen des neuen DVO-Leitlinienmodells ein geschätztes (behandelbares) 10- Jahresfrakturrisiko von durchschnittlich ca. 20% und mehr für proximale Femurfrakturen und vertebrale (radiographische) Frakturen definiert.

Empfehlung	
Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 10-jahres Frakturrisiko größer 20% für Schenkelhalsfraktur und	<b>Empfehlungsgrad</b> A

Wirbelkörperfraktur empfohlen werden.	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Empfehlung</b>	
Als Schwellenwert für die Einleitung von diagnostischen Maßnahmen wurde ein Schwellenwert von 10% nach dem neuen DVO Modell festgelegt	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

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 neuen DVO-Frakturrisikomodell 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.

Die neue Risikofaktortabelle (Rintelen Kapitel 9) dient zur Abschätzung der Indikationsschwelle zur Diagnose und Therapieeinleitung.

Eine sehr gute Evidenz für die Therapieempfehlung ist dann gegeben, wenn das individuelle Frakturrisiko erreicht wird durch:

- Das Alter und Geschlechts bezogene Frakturrisiko
- Knochendichte allein
- Prävalente Wirbelkörperfrakturen alleine
- Knochendichte und prävalente Wirbelkörperfrakturen
- Einen klinischen Risikofaktor mit belegter Evidenz laut Risikofaktortabelle ( Kap.9)

Gute Evidenz für Therapiebedürftigkeit bei:

- Eine der oben genannten Risikofaktorkonstellationen und einem weiteren klinischen Risikofaktor

Mäßige Evidenz:

- Wenn das Frakturrisiko nur in Kombination einer noch größeren Anzahl von klinischen Risikofaktoren erreicht würde

#### 10.4.5.1. Faktor niedrige DXA-Knochendichte

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Konstellationen für den T-Score, bei denen durchschnittlich ein mehr als 20%iges 10-Jahresfrakturrisiko angenommen werden kann.

Tabelle 1

Lebensalter in Jahren		Niedrigster T-Score Mittelwert L-1-L4 oder Femurhals oder Gesamtfemur				
<b>Frau</b>	<b>Mann*</b>	<b>-2,0 bis -2,5</b>	<b>-2,5 bis -3,0</b>	<b>-3,0 bis -3,5</b>	<b>-3,5 bis -4,0</b>	<b>&lt; -4,0</b>
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

Empfehlung	
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.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Empfehlung	
Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Frakturrisikofaktoren ist ein höheres Gesamtfrakturrisiko als in der Tabelle 1 angegeben, anzunehmen.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

#### 10.4.5.2. Risikofaktor orale Glukokortikoide

Empfehlung	
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.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

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).

#### 10.4.5.3. Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 1

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).

Empfehlung	
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.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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**

10.4.5.4. Risikofaktor Trabecular Bone Score

Empfehlung	
Optional kann 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 Therapiegrenze um +0,5 T-Score pro 1,75 SD Z-Score bis maximal zu einem T-Score von -2,0 berücksichtigt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

10.4.5.5. Anderere Risikofaktoren

Empfehlung	
Bei den nachfolgenden Frakturrisikofaktoren empfiehlt die Leitliniengruppe eine Anhebung der DXA-basierten Therapiegrenze in Tabelle 1 laut Risikofaktortabelle und neuem DVO Modell.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

- 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)
- Hormonablativ Therapie oder ypogonadismus 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)
- Knochenbaumarke 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).

Behebbarer 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.

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.

Die Verwendung von FRAX erlaubt ebenfalls Aussagen zur 10-Jahresfrakturwahrscheinlichkeit, wenngleich in Bezug auf andere Frakturendpunkte 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**

10.4.5.6 Risikofaktoren, deren Bewertung hier nicht berücksichtigt ist

<b>Empfehlung</b>	
Bei Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz wird eine weiterführende Untersuchung durch	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens

Fachspezialisten empfohlen. Für die Empfehlungen zu einer medikamentösen Therapie wird hier auf die aktuellen Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften verwiesen.	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens
---	---

## 10.5 Präparate

### 10.5.1. Präparate, deren fraktur-reduzierende Wirkung am besten belegt ist

Gegenstand dieses Kapitels 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.

#### 10.5.1.1. Bei postmenopausalen Frauen

Die in Bezug auf eine Fraktur-reduktion 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), und Zoledronat (94-101).

Für alle genannten Substanzen ist eine Reduktion von Frakturen über 3-5 Jahre nachgewiesen. Für einzelne Substanzen (Raloxifen und Bazedoxifen) gibt es RCTs mit einer Studiendauer von 8 bzw. 7 Jahren mit einer signifikanten Fraktur-reduktion (54, 102). Für alle anderen Substanzen liegen zwar Hinweise für eine fraktur-reduzierende Wirkung auch über den Zeitraum von 3-5 Jahren 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.

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), und Zoledronat (A) ist auch eine Reduktion peripherer Frakturen nachgewiesen.

Empfehlung	
Für die spezifische Therapie soll ein Präparat mit hoher Empfehlungsstärke verwendet werden (siehe Tabelle).	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Empfehlung	
Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollen die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, Kontraindikationen die Kosten und die Einnahmemodalitäten berücksichtigt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

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
------------	---	---	---

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).

Empfehlung	
Im Anschluss an eine proximale Femurfraktur soll Zoledronat erst ab einem Zeitintervall von 2 Wochen nach der Operation der Femurfraktur verabreicht werden, da erst dann eine signifikante Reduktion der Frakturrate und der Mortalität nachgewiesen ist	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

\*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. Bei nicht hysterektomierten Frauen ist eine Zusatzbehandlung mit einem Gestagen obligatorisch.

Empfehlung	
Östrogene/Gestagene sollen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>

Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention eingesetzt werden.	1+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

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, Hoeck 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 3<sup>rd</sup>, 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, Ambrecht 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 1++ 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, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; May 10; 344(19):1434-41. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

(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, Kregge 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, Sevestre 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, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999; Oct 13;282(14):1344-52.

**Evidenzgrad 1++ SIGN**

(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) 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**

(80) 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**

(81) 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**

(82) 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**

(83) Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, 14.09.2017/JAE

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**

(84) 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**

(85) 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**

(86) 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**

(87) 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; Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(88) Palacios S, de Villiers TJ, Nardone Fde C, Levine AB, Williams R, Hines T, Mirkin S, Chines AA; BZA Study Group. Assessment of the safety of long-term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas.* 2013 Sep;76(1):81-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.06.008. Epub 2013 Jul 18. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

10.5.1.1.2. Bei Männern ab dem 60. Lebensjahr

Für den Mann sind Alendronat (10 mg tgl.) (1,2), Risedronat (35 mg wöchentlich) (3-5), Zoledronat (7-9), Denosumab (10), und Teriparatid\*\* (11,12) 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 Frakturreduktion geringer als bei der Frau (13).

\*\*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/NEJMoal204061.

**Evidenzgrad 1++ SIGN**

(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) Orwoll E1, Teglbyjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. .A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of Orwoll men with low bone mineral density.*J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3161-9. doi: 10.1210/jc.2012-1569. Epub 2012 Jun 21 **Evidenzgrad 2+ SIGN**

(11) 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)

(12) 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**

(13) 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**

### 10.5.2 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.

<b>Statement</b>	
Zusammen mit den erwähnten Studien bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie (siehe Kapitel 11.5.3) kann eine effektivere Frakturreduktion durch Teriparatid gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten angenommen werden.	<b>Evidenzgrad</b>
	1++
	<b>Konsensstärke</b>
	Starker Konsens

Für intravenöse Bisphosphonate 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 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. Dies soll aber nicht bedeuten, dass im Vergleich zu anderen Substanzen Denosumab aufgrund einer vermeintlich besseren Frakturreduktion bevorzugt eingesetzt werden soll.

<b>Empfehlung</b>	
Im Vergleich zu anderen Substanzen soll Denosumab aufgrund einer vermeintlich besseren Frakturreduktion nicht bevorzugt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b>
	A
	<b>Evidenzgrad</b>
	1-
	<b>Konsensstärke</b>
	Tbd

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, Kregge 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**

#### 10.5.3. 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 zugrundeliegenden 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.

<b>Empfehlung</b>	
Bei Risikofaktoren, die eine sekundäre Osteoporoseform mitbegründen, soll eine fachspezifische Mitbetreuung im Rahmen der diesen Risikofaktoren zugrundeliegenden Erkrankung gewährleistet sein.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b>

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, Möricke R, Papaioannu N, Farahmand P, Minisola S, Martínez G, Nolla JM, Niedhart C, Guañabens N, Nuti R, Martín-Mola E, Thomasius F, Kapetanos 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**

10.5.4. Anmerkungen zu zusätzlichen Wirkungen und unerwünschten Wirkungen verschiedener  
Therapeutika

10.5.4.1. Mortalität

Für Zoledronat liegen Daten aus einer RCT zur Reduktion der Mortalität bei Gabe nach proximaler Femurfraktur vor (1). Für einige andere Osteoporosetherapeutika ist in Kohortenstudien eine Assoziation mit einer geringeren Mortalität gezeigt worden (2-6).

(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) Beaupre 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 MJ1, 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**

10.5.4.1. Atypische Femurfrakturen unter Bisphosphonattherapie und Denosumab

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter einer Bisphosphonat-therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung einer Osteoporose (1-6). Es handelt sich um eine seltene Nebenwirkung. Auch unter einer Therapie mit Denosumab wurden atypische Femurfrakturen beobachtet (7).

(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**

10.5.4.2. 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**

10.5.4.4. 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).

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).

<b>Empfehlung</b>	
Regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen mit geeigneten Präventivmaßnahmen sollten durchgeführt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> 1+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Empfehlung</b>	
Vor Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab sollte bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung durchgeführt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> 1+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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 osteo- necrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis inthe health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotalfracture trial. J AmDent 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 serie in 25 patients affected with osteoporosis. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 2011; 40: 277-284. **Evidenzgrad 4 Oxford**

(9) Rizzoli R, Burllet 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, Carstos, 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf)

#### 10.5.4.5. 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. 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).

<b>Empfehlung</b>	
Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva soll 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, sicher gestellt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

#### 10.5.4.6. 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 (6-10). In einer Oxford-Metanalyse der **EBCTCG** hat sich bei einer Anwendung von Bisphosphonaten bei postmenopausalen Frauen mit Hormorrezeptor positiven Mammakarzinom unter einer Therapie mit Aromataseinhibitoren ohne Knochenmetastasen eine signifikante, 34% Risikoreduktion für das Auftreten von Knochenmetastasen sowie eine 17% Risikoreduktion der Brustkrebspezifischen Mortalität gezeigt (11).

Empfehlung	
Bei vorliegendem Mammakarzinom sollte eine Therapie mit Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Konsens

(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**
- (9) Coleman R, de Boer R, Eidtmann H et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013; 24: 398-405. **Evidenzgrad 2+ SIGN**
- (10) Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, Zillikens MC, Glüer CC, de Villiers T, Baber R, Roodman GD, Cooper C, Langdahl B, Palacios S, Kanis J, Al-Daghri N, Nogues X, Eriksen EF, Kurth A, Rizzoli R, Coleman RE [Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss \(AIBL\) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG.](#) *J Bone Oncol.* 2017 Mar 23;7:1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2017.03.001. eCollection 2017 Jun. Review. **Evidenzgrad 1+ SIGN**
- (11) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353-1361. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

#### 10.5.4.7 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 (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 Vasculäre 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 Placebo. 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**

10.5.5. 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 Frakturraten lassen sich mangels Frakturdaten und der problematischen Assoziation von Frakturreduktion und Knochendichteveränderungen nach Ansicht der Leitliniengruppe nicht ziehen. Eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie kann deshalb von der Leitliniengruppe nicht ausgesprochen werden.

<b>Empfehlung</b>	
Eine Kombinationstherapie zur Behandlung einer Osteoporose kann im Einzelfall erwogen werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> 4 SIGN Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

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.

<b>Empfehlung</b>	
Eine niedrig dosierte Hormontherapie mit einem spezifischen Osteoporosepräparat kann bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden und dem gleichzeitigen	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b>

Vorliegen einer Osteoporose kombiniert werden.	1++
	<b>Konsensstärke</b> Konsens

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. Wird aufgrund postmenopausaler Beschwerden Tibolon eingenommen, so ist auch hiervon ein Schutz vor Frakturen zu erwarten (2).

Bei postmenopausalen Frauen, die unter starken klimakterischen Beschwerden leiden und deshalb mit höher dosierten Östrogenen therapiert werden soll keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie durchgeführt werden. Dies gilt gleichermaßen für eine Behandlung mit Tibolon.

(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**

## 10.6. Behandlung von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen

### 10.6.1. Konservative Therapie bei akuten stabilen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen

#### 10.6.1.1. Mobilisierung

<b>Empfehlung [DVO-Leitlinie 2017]</b>	
Nach niedrig traumatischen stabilen osteoporotischen	<b>Empfehlungsgrad</b>

Wirbelkörperfrakturen sollte schnellstmöglich eine Mobilisierung zur Vermeidung von Folgekomplikationen der Immobilität wie Pneumonie, Thromboembolien und funktionellen Verlusten erfolgen (1-5).	<b>B</b>
	<b>Evidenzgrad</b> 1++, 3, 2+, 1++, 3
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

10.6.1.2. Medikation

<b>Statement [DVO-Leitlinie 2017]</b>	
NSAR, Paracetamol, Metamizol und Opiate sind zur Behandlung von Frakturschmerzen wirksam.	<b>Evidenzgrad</b> 1++
Vom WHO-Stufenschema muss in vielen Fällen wegen Kontraindikationen oder nicht tolerabler Nebenwirkungen abgewichen werden. Da meist ältere Menschen behandelt werden, sind die Regeln der "Schmerztherapie beim älteren Menschen" anzuwenden mit Berücksichtigung von Komorbiditäten, Nebenwirkungen und Komedikationen (6)	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Es existieren nach Ansicht der Leitliniengruppe keine qualitativ hochwertigen Studien zur Wirksamkeit bei Patienten mit Osteoporose.

Opiate sind mit einer erhöhten Sturzrate und vermutlich auch einer erhöhten Frakturrate verbunden. Siehe Kapitel Risikofaktoren 5 (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 (11,12).

Für osteoporoseübliche Dosierungen der Bisphosphonate und für andere Fraktur-reduzierende Osteoporosetherapeutika ist im Langzeitverlauf ein geringeres Auftreten von Rückenschmerzen belegt (13,14), wobei dies vermutlich über die Reduktion neuer vertebraler Frakturen zustande kommt.

10.6.1.3. Orthesen

<b>Empfehlung [DVO-Leitlinie 2017]</b>	
Um eine schmerzarme Mobilisation zu ermöglichen, kann die	<b>Empfehlungsgrad</b>

Versorgung mit einer wirbelsäulenaufrichtenden Orthese oder Tapen erwogen werden sein. (16-19)	<b>B</b>
	<b>Evidenzgrad</b> 1+, 1++, 2++, 2+
	<b>Konsensstärke</b> Konsens

Es bestehen niedrige Evidenzen zur Schmerzreduktion und zur Funktionsverbesserung (hier mittelfristige Evidenz). Einzelne Orthesen sind nicht explizit anderen überlegen, tendenziell sind semirigide Orthesen (thorako-lumbale Orthesen, TLOs) zu erwägen.

<b>Empfehlung [DVO-Leitlinie 2017]</b>	
Die Orthesen sollten mit physiotherapeutischen Übungsprogrammen und Haltungsschulungen zur Anwendung kommen (6, 17-18)	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> 1++, 2++, 2+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Statement [DVO-Leitlinie 2017]</b>	
Elektrische Feldtherapie und Elektrotherapie, wie Interferenzstrom und horizontale Therapie mit und ohne Übungsprogramm, sind möglicherweise geeignet Schmerz zu reduzieren und eine Funktionsverbesserung zu ermöglichen. (19-21)	<b>Evidenzgrad</b> 1++, 1+ (SIGN)
	Leitlinienadaptation SIGN –LL
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Statement [DVO-Leitlinie 2017]</b>	
Durch Physiotherapeuten supervidierte Übungsprogramme mit und ohne Informationsangebot	<b>Evidenzgrad</b> 1+ (SIGN)

sind in der Lage Schmerzen zu reduzieren und Lebensqualität zu verbessern. (22,23)	Leitlinienadaptation SIGN –LL
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Statement [DVO-Leitlinie 2017]</b>	
Sind trotz der Anwendung von ambulanten mono- oder bereits multimodalen konservativen Behandlungsmöglichkeiten Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen nicht beherrschbar, kann eine stationäre Behandlung die dann multimodalen Charakter aufweist, auch unter der Berücksichtigung zum Beispiel von Sturzangst erforderlich werden.	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(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) Rzewuska, M. et al. The efficacy of conservative treatment of osteoporotic compression fractures on acute pain relief: a systematic review with meta-analysis. *Eur Spine J.* 24. 702-14. 2015. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

(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**

- (16) Newman, M. et al. Spinal Orthoses for Vertebral Osteoporosis an Osteoporotic Vertebral Fracture: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 97. 1013-25. 2016. **Evidenzlevel 2++ SIGN**
- (17) Goodwin, V. A. et al. Orthotics and taping in the management of vertebral fractures in people with osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open.* 6. e010657. 2016. **Evidenzlevel 2+ SIGN**
- (18) Zambito A, Bianchini D, Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Adami S. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain: a randomized, double blind, clinical study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):534-9
- (19) Zambito A, Bianchini D, Gatti D, Rossini M, Adami S, Viapiana O. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain due to multiple vertebral fractures: a randomized, double blind, clinical study, *Osteoporos Int* 2007;18(11):1541-5.
- (20) Rossini M, Viapiana O, Gatti D, de Terlizzi F, Adami S, Capacitively coupled electric field for pain relief in patients with vertebral fractures and chronic pain. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(3):735-40.
- (21) Bergland A, Thorsen H, Karesen R. Effect of exercise on mobility, balance, and health-related quality of life in osteoporotic women with a history of vertebral fracture: a randomized, controlled trial, *Osteoporos Int* 2011;22(6):1863-71.
- (22) Papaioannou A, Adachi JD, Winegard K, Ferko N, Parkinson W, Cook RJ, et al, Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2003;14(8):677-82.
- (23) Nationale Institute for Health and Care Excellence. Falls in older people: assessing risk and prevention Clinical guideline. Published: 12 June 2013. [nice.org.uk/guidance/cg161](http://nice.org.uk/guidance/cg161). © NICE
- (24) Prevention of falls in older Persons. American Geriatrics Society *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jan;59(1):148-57. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03234.x.

#### 10.6.2. Rehabilitation, Selbsthilfegruppen

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

Der Anschluss an eine Selbsthilfegruppe bietet eine langfristige Unterstützungsmöglichkeit.

(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**

(4) 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**

(5) Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2003 Sep;14(9):773-9. **Evidenzgrad 3 SIGN**

10.6.3. Kyphoplastie und Vertebroplastie [DVO-Leitlinie 2017].

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 (es bleibt unklar, welcher Anteil einer Placebowirkung zukommt, da zwei randomisierte kontrollierte verblindete Studien zur Vertebroplastie keine schmerzlindernde Wirkung gegenüber einer Scheinoperation gezeigt hatten und eine Facetteninfiltration im Vergleich zur Schein-Operation eine deutliche Analgesie herbeiführt (9). 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).

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 (18-22, 27).

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 J1, 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**

(27) Song, D et al. The incidence of secondary vertebral fracture of vertebral augmentation techniques versus conservative treatment for painful osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiol.* 56. 970-9. 2015. **Evidenzgrad 2- SIGN**

## 10.7. Therapiedauer und Kontrollen

### Empfehlung

Die spezifische Therapie der Osteoporose soll prinzipiell so lange durchgeführt werden, wie das erhöhte Knochenbruchrisiko besteht.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Konsens

<b>Statement</b>
Die Therapie mit Teriparatid ist auf 24 Monate begrenzt.

<b>Statement</b>
Für eine Therapie mit Raloxifen besteht ein nachgewiesener Nutzen bis zu 8 Jahren.

<b>Statement</b>
Die Therapie mit Bisphosphonaten hat einen nachgewiesenen Nutzen für 3 bis 5 Jahre.

<b>Statement</b>
Denosumab hat einen nachgewiesenen Nutzen bis zu 4 Jahren. Nach dem Absetzen müssen aber andere Maßnahmen zum Erhalt der Knochendichte eingesetzt werden.

Die Erhöhung des Frakturrisikos durch Risikofaktoren ist nach dem Wegfall des Risikofaktors innerhalb von ein bis zwei Jahren vermutlich reversibel. 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).

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit einer Osteoporose liegt dagegen eine chronische Erkrankung mit einem dauerhaft erhöhten Frakturrisiko vor.

Es muss unterschieden werden zwischen einerseits Therapeutika mit schnell reversibler Wirkung (Oestrogene, SERMs, Denosumab und dem Anabolikum Teriparatid), bei denen bei Beendigung der Therapie der Therapieerfolg schnell wieder verloren geht und andererseits Therapeutika mit langanhaltender Wirkung wie den Bisphosphonaten. Diese persistieren auf der Knochenoberfläche und wirken – abhängig vom Ausmaß der Affinität zum Knochen – auch nach Beendigung der Therapie weiter.

Wird eine Knochen-anabole Therapie mit Teriparatid beendet, so sollte dieser eine antiresorptiven Therapie folgen, um den gewonnenen Zuwachs an Knochenmasse bzw. Knochenfestigkeit nicht schnell wieder zu verlieren.

Auch der Knochenmassezuwachs nach einer Therapie mit Denosumab geht schnell verloren, wenn die Therapie beendet wird (1). In den Zulassungsstudien hat dies dazu geführt, dass - im Vergleich zu einer Placebo-Therapie - zwar nicht die Gesamtzahl der Frakturen nach dem Absetzen von Denosumab nach einer Anwendungsdauer über ein Jahr, wohl aber die Zahl der multiplen Frakturen vermehrt ist (2). Deshalb wird bei Denosumab empfohlen, nach einer Anwendungszeit über einem Jahr die Therapie mit der kurzzeitigen Gabe eines Bisphosphonates abzuschliessen (3). Diese Empfehlung erscheint von der Pathophysiologie her sinnvoll; Frakturdaten zu dieser Empfehlung liegen nicht vor.

Die Daten zur Anwendung von Bisphosphonaten /Denosumab zeigen, dass in den ersten 3 Jahren – wie in den Zulassungsstudien gezeigt wurde – eine Senkung der Frakturrate besteht. Für einzelne Substanzen liegen auch längerfristige Daten vor:

Bei Denosumab besteht unter Therapie eine Senkung der Frakturrate bis zum 10. Jahr der Therapie (4).

Bei Risedronat wurde eine niedrige Frakturrate bis zum 7. Jahr der Therapie gezeigt (5).

Bei Alendronat wurde in der FIT-Studie eine Fraktursenkung bis zum 5. Jahr der Therapie gezeigt; in der Extensionsstudie (FLEX) war zwar bei fortgesetzter Therapie im Vergleich zu Placebo die Rate der klinischen Wirbelkörperfrakturen gesenkt; bezüglich aller anderen Frakturarten (alle klinischen Frakturen, klinische non-vertebrale Frakturen, klinische Hüftfrakturen, morphometrische vertebrale Frakturen) fand sich kein Vorteil für die Fortsetzung der Therapie mit Alendronat über 5 Jahre hinaus (6). 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 Risikos für nichtvertebrale Frakturen im Vergleich zu einer Therapiepause gezeigt (7).

Die Fortsetzung einer Therapie mit Zoledronat im Vergleich zu einer Placebothherapie nach einer Zoledronat-Therapiedauer von 3 Jahren konnte ausschließlich die Zahl der morphometrischen Wirbelkörperfrakturen vermindern. Die übrigen Frakturarten (Hüftfrakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, non-vertebrale Frakturen konnten durch eine Therapiedauer über drei Jahre nicht vermindert werden (8).

Bei einer Fortsetzung der Therapie mit Zoledronat nach 6 Jahren für weitere 3 Jahre wurde in einer weiteren Verlängerung der Zulassungsstudie fand sich – bei allerdings kleinen Patientenzahlen – kein Nutzen einer Fortsetzung der Therapie mit Zoledronat (9)

Bei einem Pooling der Daten bezüglich der Fortsetzung einer Bisphosphonattherapie über drei Jahre hinaus fand sich keine verminderte Frakturrate unter einer Fortsetzung der Therapie (10).

Eine generelle Begrenzung der Therapiedauer von Bisphosphonaten auf drei bis fünf Jahre sollte daraus nicht abgeleitet werden; pragmatisch erscheint eine Risiko-Nutzen-Bewertung, bei der Patienten mit einem niedrigeren Frakturrisiko für drei bis fünf Jahre mit Bisphosphonaten therapiert werden, während Patienten mit einem besonders hohen Frakturrisiko auch länger behandelt werden sollten. Diese Empfehlung ist jedoch nicht durch Daten belegt.

Die Therapiedauer mit Denosumab ist bis zu 10 Jahren sicher und wirksam.

Die Therapie mit Teriparatid ist bis zu 24 Monate zugelassen, dann sollte eine antiresorptive Therapie angeschlossen werden.

**Zusammenfassende Empfehlung und Fazit für die Praxis:**

*Die spezifische Therapie der Osteoporose sollte so lange durchgeführt werden, wie ein erhöhtes Frakturrisiko besteht.*

*Dabei unterscheiden sich die Substanzen:*

*-Die Therapiedauer von Teriparatid ist auf 24 Monate begrenzt, anschließend sollte zur Erhaltung der zusätzlichen Knochenmasse eine antiresorptive Therapie angeschlossen werden.*

*-Für die Bisphosphonate ist in der Regel eine drei- bis fünfjährige Therapie durchzuführen. Nach dieser Zeit sollte bei anhaltend hohem Frakturrisiko die Therapie fortgesetzt werden, bei niedrigerem Frakturrisiko sollte eine Beendigung erwogen werden.*

*-Denosumab hat einen therapeutischen Nutzen bezüglich der Frakturen für mindestens 10 Jahre. Bei Beendigung der Therapie mit Denosumab sollte eine kurzfristige Therapie mit Bisphosphonaten angeschlossen werden, um den Therapieerfolg aufrecht zu erhalten.*

*Für die individuelle Entscheidung bezüglich einer Langzeittherapie der Osteoporose sollten Nutzen und Risiken der eingesetzten Substanz, die Höhe des Frakturrisikos, der Therapieverlauf sowie die eingesetzte Substanz in die Überlegungen einbezogen werden.*

(1) (Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC (2011) Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 96(4):972–980).

(2) (Brown JP, Roux C, Törring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, Recknor C, Austin M, Wang A, Grauer A, Wagman RB (2013) Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM) trial. J Bone Miner Res 28(4):746–752).

(3) Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, Borenstein J, Kendler DL, DAPS Investigators (2012) Final results of the DAPS (denosumab adherence preference satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. Osteoporos Int 23(1):317–326).

(4) 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension.).

(5) Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. 2004 Dec;75(6):462-8

(6). Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. 2006 Dec 27;296(24):2927-38 Evidenzgrad 1++ SIGN

(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) The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). 2012 Feb;27(2):243-54

(9) The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). 2015 May;30(5):934-44).

(10) 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 ; Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2048-51

#### 10.7.2. Maßnahmen zur Überwachung

<b>Empfehlung</b>	
Klinische Kontrollen sollten nach Einleitung einer spezifischen Therapie zunächst alle 3 bis 6 Monate.	<b>Empfehlungsgrad</b> B/B/B/A
Sie sollten auf die Verträglichkeit und zwischenzeitlich eingetretene Ereignisse, auch Frakturen fokussiert sein.	<b>Evidenzgrad</b> SIGN 4 (Expertenkonsens)
Bei Änderung äusserer Umstände oder bei Hinweisen auf neue Frakturen sollten zusätzliche Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens
Hat sich eine Änderung der Therapie ergeben (z.B. Therapieabbruch wegen äußerer Umstände (z.B. tatsächliche oder vermeintliche Nebenwirkungen) soll eine Reevaluation des Frakturrisikos durchgeführt werden.	

Nach Einleitung einer spezifischen Therapie sollten klinische Kontrollen in 3- bis 6-monatigen Intervallen erfolgen.

Bei den Kontrolluntersuchungen sollten die folgenden Punkte überprüft werden:

- Verträglichkeit der eingeleiteten Therapie (Basistherapie, spezifische Therapie)
- Hinweise für fehlende Therapie-Adhärenz
- Eingetretene Frakturen oder Ereignisse, die auf eine Fraktur hinweisen könnten (neu aufgetretene Rückenschmerzen, Größenabnahme)

- Änderung des Sturzrisikos
- Änderung der Komedikation, Änderung von Begleiterkrankungen oder anderer Faktoren (z.B. Niereninsuffizienz)

Gegebenenfalls sollten entsprechende Maßnahmen (Anpassung der Medikation bei z.B. Niereninsuffizienz; radiologische Diagnostik bei Verdacht auf neue Fraktur) veranlasst werden.

Treten im Verlauf – außerhalb der geplanten Kontrolluntersuchungen - Änderungen des Frakturrisikos auf wie z. B. Frakturen oder die Aufnahme einer systemischen Glukokortikoidtherapie, sollte dies zu einer Überprüfung des Frakturrisikos und ggf. zu einer Therapieänderung führen.

Auch wenn keine spezifische Therapie der Osteoporose durchgeführt wird, aber ein Risiko für eine Osteoporose besteht, sollte in Abständen das Frakturrisiko evaluiert werden. Die Kontrollintervalle richten sich dabei nach der Höhe des Risikos bzw. der Wahrscheinlichkeit, dass die Interventionsschwelle überschritten wird also nach der Wahrscheinlichkeit, dass durch die Kontrolluntersuchung eine Änderung der Vorgehensweise erfolgen würde.

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 zu erwägen:

- wenn es unter einer Therapie mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Raloxifen zu einem deutlichen Abfall der Knochendichte ( $\geq 5\%$ )
- wenn unter einer Therapie zwei oder mehr osteoporotische Frakturen innerhalb von 3 Jahren auftreten

Der Nutzen eines Therapiewechsels ohne Hinweis auf ein Therapieversagen ist nach Ansicht der Leitliniengruppe in Bezug auf eine Reduktion der Frakturrate nicht belegt.

**Zusammenfassende Empfehlung und Fazit für die Praxis:**

*Wie andere medizinische Interventionen sollte eine spezifische Therapie der Osteoporose überwacht werde. Dabei sollte die Verträglichkeit der Therapie, die Compliance und mögliche Nebenwirkungen der Therapie evaluiert werden; ebenso sollte überprüft werden, ob die Umstände, die zur Indikation der spezifischen medikamentösen Therapie geführt haben, sich verändert haben.*

*Auch wenn keine spezifische Therapie durchgeführt wird, sind Kontrolluntersuchungen sinnvoll, um ggf. die Therapieindikation erkennen zu können. Je näher die Grenze zu einer Interventionsschwelle ist, desto enger sollten diese Kontrolluntersuchungen erfolgen.*

### 10.7.3. Wiederholung von Knochendichtemessungen

Empfehlung	
Die Häufigkeit der Wiederholung von Knochendichtemessungen sollte sich ohne spezifische Therapie an der Ausgangsknochendichte orientieren, insbesondere an der Wahrscheinlichkeit, innerhalb des Messintervalls die Interventionsschwelle bezüglich einer spezifischen Therapie zu überschreiten.	<b>Empfehlungsgrad</b> B
	<b>Evidenzgrad</b> 4 SIGN (Expertenkonsens)
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Statement
Bei einer laufenden spezifischen Therapie ist der Nutzen von Kontrollmessungen der Knochendichte nicht belegt und kann allenfalls als Instrument zur Verbesserung der Compliance hilfreich sein.

Der Zeitpunkt einer Wiederholungsmessung der DXA-Knochendichte sollte sich bei Patienten ohne eine spezifische Osteoporose-Therapie an dem Messwert der Vormessung orientieren (1). 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. Dabei sollte der Zeitabstand von

DXA-Wiederholungsmessungen ohne Therapie davon abhängig gemacht werden, welche Änderung des T-Scores therapierelevant wäre.

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 (2).

In Analogie zu den oben genannten Schätzwerten sollte eine erneute Messung bereits nach 12 Monaten erfolgen sollte, wenn ein Absinken des T-Scores um  $0,5$  T-Scores therapierelevant wäre. 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.

Kürzere Kontrollintervalle können bei Änderungen der Gesamtsituation notwendig werden (neu aufgetretene Begleiterkrankungen, neu eingeleitete Therapie mit Glukokortikoidtherapie o. ä.).

Nach Beginn einer spezifischen Osteoporosetherapie ein genereller Zusatznutzen für eine routinemäßige Kontrolle der Knochendichte nicht belegt. Zur Abschätzung des medikamentösen Therapieerfolgs sind Knochendichtemessungen nur bedingt tauglich (3). 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.

Aus dem Anstieg der Knochendichte an der LWS kann nur bedingt, aus den Veränderungen der Knochendichte am Femur gar nicht auf die frakturreduzierende Wirkung von Teriparatid (rhPTH 1-34) zurückgeschlossen werden (4). Lediglich unter Denosumab korrelieren die Knochendichteänderungen am Femur besser mit der frakturreduzierenden Wirkung (5).

Hilfreich können Wiederholungsmessungen der Knochendichte zur Verbesserung der Compliance einer spezifischen Therapie der Osteoporose sein (6).

Zusammenfassung und Empfehlung für die Praxis

**Zusammenfassende Empfehlung und Fazit für die Praxis:**

*Es gibt keine Evidenz dafür, dass sich durch regelmäßige Bestimmung der Knochendichte beim einzelnen Patienten die Wahrscheinlichkeit neuer osteoporotischer Frakturen mindern lässt. Hintergrund ist, dass die Korrelation der Änderung der Knochendichte unter der Therapie bei den meisten Therapeutika nur eine unzureichende Korrelation mit der Änderung der individuellen Frakturwahrscheinlichkeit haben. Allerdings können Wiederholungsmessungen der Knochendichte dazu beitragen, die Persistenz einer spezifischen Therapie der Osteoporose zu verbessern.*

(1) 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

**Evidenzgrad 1b Oxford**

(2) 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

**Evidenzgrad 1b Oxford**

(3) 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**

(4) 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.**

(5) 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).

(6) 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):1296304.

**Evidenzgrad 2b Oxford**

(7) 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):1296304.

**Evidenzgrad 2b Oxford**

## 11. Versorgungsaspekte

### 11.1. Einfluss von Managed-care-Modellen zur Sturzvermeidung und Diätetik auf die Kosteneinsparung

Ein Vergleich integrierter Versorgungssysteme in der Osteoporosebehandlung mit Primär -und Sekundärprävention anderer Länder mit dem System in Deutschland ist schwierig, da Deutschland über ein gut etabliertes Rehabilitations-System verfügt. Mit wenigen Ausnahmen werden alle Patienten nach einer proximalen Femurfraktur und Operation einer 3 -4 wöchigen Rehabilitation mit Muskelaufbau-, Balance-, und Lauftraining einer Aktivierung zugeführt. Der Gewinn an Lebensqualität und die Kosten dieses Vorgehens sind mit anderen Gesundheitssystemen nur bedingt vergleichbar.

In einer US-amerikanischen Studie von Ghimiere E et al.: 2015, wurden über 6000 Patienten in eine Fallpräventionsprogramm eingeschlossen. Ziel war durch Minderung von Stürzen und Sturz-Angst eine Verringerung von Stürzen und Frakturen zu erzielen. Das MOB Programm führte zu einer Kostenersparnis, ohne das es zu einer Verminderung von Stürzen und Frakturen kam. Da keine Randomisierung der Patienten erfolgte und zu Beginn nur 4 % schwere Stürze mit Frakturfolge zu verzeichnen waren kann die Effektivität bezüglich Stürzen und Frakturen nur bedingt beurteilt werden. Allerdings zeigt die Studie ganz allgemein, dass ein Trainingsprogramm Krankheitskosten spart (1).

Eine australische Studie von Milte R. et al.: 2015, mit einem 6 monatigen Rehabilitationsprogramm (alle 2 Wochen Vorstellung beim Physiotherapeuten, Diätberatung mit Training von Kraft, Balance, Gehen und Ernährungsberatung mit eiweißreicher Kost)

vergleicht diese Intervention mit regulären Arztvorstellungen bei über 80-jährigen Patienten nach proximalen Femurfrakturen. Es wird eine verbesserte Lebensqualität erzielt allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Kosten des Programmes übersteigen nicht jene, die für ein Quality in Australien gilt (2).

Durch Trainingsprogramme wird die Lebensqualität verbessert.

Empfehlung	
Strukturierte Interventionen zur Sturzvermeidung können kosteneffektiv eingesetzt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> ++, +
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(1) Ghimire, E. et al. Effects of a Community-Based Fall Management Program on Medicare Cost Savings. Am J Prev Med. 49. E109-16.2015. **Evidenzgrad: ++ SIGN**

(2) Milte, R. et al. Cost-effectiveness of individualized nutrition and exercise therapy for rehabilitation following hip fracture. J Rehabil Med. 48. 378-85. 2016. **Evidenzgrad: + SIGN**

## 11.2. Einfluss von Managed-care-Modellen auf die Verbesserung der Behandlungslücken bei der Osteoporose und deren Kosteneffektivität

Nach Frakturbehandlungen in der Klinik kann durch einen Fracture Liaison Service eine klar strukturierte Versorgung und Therapie fortgeführt werden, was die Patientenversorgung und die Kosteneffektivität verbessert.

Behandlungslücken in der Therapie der Osteoporose zu schließen ist ein Anliegen von Fracture Liaison Services (FLS). Yates JC et al.: 2016 aus Australien vergleichen ein konservatives Vorgehen bei 107 Patienten mit einem FLS bei 203 Patienten. Es gelingt die Diagnostik erheblich zu verbessern (100 % Dexa - Messung vs. 28 % nach den geltenden Leitlinien vs. 2% nur ambulante Behandlung) und es gelingt, deutlich mehr Patienten adäquat zu therapieren (61 % vs. 6 %). Berechnet werden kann aus diesen Ergebnissen eine Minderung der peripheren Frakturen und eine Verbesserung der Lebensqualität. Damit verbunden ist eine Kostensteigerung aber eine Verbesserung der Kosteneffektivität. (1)

<b>Empfehlung</b>	
Ein FLS kann im Rahmen der Osteoporosetherapie empfohlen werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> 0
	<b>Evidenzgrad</b> +
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

(1) Yates, C. J. et al. Bridging the osteoporosis treatment gap: performance and cost-effectiveness of a fracture liaison service. J Clin Densitom. 18. 150-6. 2015.

**Evidenzgrad: + SIGN**

Entwurf